

MÉMOIRE

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité

Option : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Corrélation entre le taux de Calprotectine Fécale et la Cicatrisation Muqueuse chez les Patients Marocains atteints de MICI sous Biothérapie



Présenté par :

Dr. Samy Mainkouado Michael

Sous la direction :

Pr AZIZ AOURARH

Année universitaire : 2020-2021

REMERCIEMENT

***À Mon Maitre Madame Le Professeur I.
BENELBARHDADI***

Professeur d'hépto-Gastroentérologie

***Directeur de l'UPR d'Hépto-Gastro-entérologie de la
faculté de médecine de Rabat.***

Service Clinique médicale « C » CHU Ibn Sina

*Je suis très touché par les efforts que vous faites pour notre
formation et l'aide généreuse que vous nous apportez.*

*Votre compétence, votre simplicité et votre gentillesse font de
vous une personne très respectée.*

*Permettez-moi d'exprimer ma reconnaissance, mon
admiration et mes vifs remerciements.*

*A Mon Maitre et rapporteur de mémoire
Le Professeur AZIZ AOURARH
Professeur d'hépatogastroentérologie chef de service de
Gastro-entérologie I, HMIMV, Rabat*

J'ai eu la chance d'apprendre la spécialité d'hépatogastro-entérologie dans votre service. Vous avez assisté nos premiers pas en hépatogastro-entérologie grâce à vos compétences, votre disponibilité et votre gentillesse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde considération et admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humains

***A Mon Maitre Le Professeur HASSAN SEDDIK
Professeur d'hépatogastroentérologie
chef de service de Gastro-entérologie II, HMIMV, Rabat***

*Votre dynamisme et vos qualités humaines ont suscité en moi
une grande admiration et un exemple à suivre. Vous m'avez
toujours guidé par vos précieux conseils et votre soutien.
Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance, mon
respect et mes sincères remerciements*

***A Mon Maître Le Professeur AHMED BENKIRANE
Professeur d'hépatogastroentérologie
service de Gastro-entérologie II, HMIMV, Rabat***

*j'ai eu le privilège de travailler parmi votre équipe, et
d'apprécier vos qualités et vos valeurs. votre sérieux, votre
dynamisme et votre sens du devoir m'ont énormément
marqués. Ce travail est pour moi l'occasion de vous
témoigner ma profonde gratitude.*

***A Mon Maitre Le Professeur AJANA Fatima-Zohra
Professeur d'hépatogastroentérologie chef de service de la
clinique médicale «C» CHU Ibn Sina***

*Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques
lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre
rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre
dynamisme qui demeureront pour moi un exemple à suivre.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma
gratitude et mon respect*

À Mes Professeurs :
Mr TARIK Adioui ; Mme Mouna Tamzaoute
service de Gastro-entérologie I, HMIMV, Rabat

Vous avez pu réunir les qualités d'enseignants dévoués, de médecins compétents. Je vous remercie pour tous les conseils et toute l'attention que vous avez porté à mon égard ainsi qu'à la formation de tous vos résidents. Soyez assurée de mon estime et ma respectueuse reconnaissance.

*À mes chers professeurs de Gastro-entérologie aux
différentes services du CHU Ibn Sina A
A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de
gastro- entérologie de l'hôpital militaire et d'Instruction*

Mohamed V de rabat

A Mes amis et confrères

*Veillez trouver ici ma reconnaissance et mes sincères
remerciements pour votre aide et votre soutien précieux qui
m'ont accompagné tout au long de ma formation*

A mon cher Père, Feu SAMY DEGLOUIN ALPHONSE

Tu as été une inspiration pour moi, tu as su me guider en tout instant et me mettre sur le bon chemin du travail de l'abnégation. Ce travail c'est pour toi et j'espère que de là ou tu te trouves tu es fier de moi. Je te promets d'en faire plus et toujours te rendre plus fier aussi. Que la terre te soit légère.

A ma chère Maman, MAKAYA PAULINE, épouse SAMY

Tu es une merveille de personne, toujours là à mes petits soins je suis ton bébé. Je te dédie ce travail preuve de mon amour inconditionnel. Que Dieu te bénisse maman et t'accorde longue vie.

***A mes cheries de sœurs SAMY KAKEUMA LUCIE, SAMY
PELAGIE, SAMY VALENTINE, SAMY FELICITE SAMY
ALIX, A mon petit frère SAMY ELISEE***

Je vous aime très fort

A ma chérie Nancy Coulibaly Yodanm Sinfinata

*Tu es la prunelle de mes yeux. Merci pour l'attention portée à
mon égard. Puisse Dieu te bénir. Je te dédie ce travail. Je
t'aime...*

LISTE DES ABREVIATIONS

CF	: Calprotectine fécale
MC	: Maladie de crohn
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RCH	: Recto-colite hémorragique
CME	: Cicatrisation Muqueuse Endoscopique
CDEIS	: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
SES-CD	: Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease
UCEIS	: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
CDAI	: Crohn's disease Activity Index
TNF	: Tumor necrosis factor
IS	: Immunosuppresseurs
ID	: Immunomodulateur
ROC	: courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur(Receiver operating characteristics)
Alb	: Albumine
CRP	: Proteine C reactive

VS : Vitesse de Sedimentation

GB : Globule Blanc

HB : Hémoglobine

IFX : infliximab

IMC : Indice de masse corporel

GETAID : Groupe d'étude thérapeutique pour les affections inflammatoires du tube digestif

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Description des lésions élémentaires du CDEIS	24
Figure 2 : score de rutgeerts	28
Figure 3 : Le sous-score endoscopique de Mayo	30
Figure 4 : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).....	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Crohn disease Endoscopic Index of severity (CDEIS)	26
Tableau 2 : Score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn (SES-CD)	27
Tableau 3 : situation cliniques associées à une élévation de la calprotectine fécale.....	34
Tableau 4 : conditions d'obtention et d'interprétation fiable de la calprotectine fécale	34
Tableau 5 : Récapitulatif des données démographiques, clinico-biologiques des patients et taux de cicatrisation muqueuse :	39
Tableau 6 : : Taux Global de cicatrisation muqueuse des MICI.....	40
Tableau 7 : Taux de cicatrisation muqueuse chez les patients RCH ***	41
Tableau 8 : Taux de cicatrisation muqueuse chez les patients Crohn.....	42
Tableau 9 : Comparaison des paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse :	43
Tableau 10 : Tableau comparatif de différentes études portés sur la valeur optimale de la calprotectine fécale pour prédire la cicatrisation muqueuse des MICI sous biothérapies.	55

LISTE DES GRAPHES

Graphique 1: repartition des patients selon la cicatrisation après 1 an de traitement	40
Graphique 2: repartition des patients RCH selon la cicatrisation muqueuse apres 1 an de traitement	41
Graphique 3: repartition des patients Crohn selon la cicatrisation muqueuse apres 1 an de traitement	42

SOMMAIRE

REMERCIEMENT	2
RESUME	12
SUMMARY	62
SOMMAIRE	17
I. INTRODUCTION	19
1. Généralité sur MICI	21
2. Généralités sur la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME)	23
3. Généralité sur la calprotectine fécale	32
II. PATIENTS ET METHODES	35
1. Patients et conception de l'étude	35
2. Analyse FCP	35
3. les données endoscopiques	36
4. Schéma thérapeutique :	36
5. Procédures de suivi	36
6. L'analyse statistique :	37
III. RESULTATS	38
1. Statistiques descriptives	38
1.1. Données clinico-biologiques des patients	38
1.2. Les données de la cicatrisation muqueuse	40
1.2.1. Taux de cicatrisation muqueuse :	40
1.2.2. Les paramètres biologiques des patients ayant obtenus une cicatrisation muqueuse	43
2. Statistiques analytiques	44
IV. DISCUSSION	48
V. CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	63

I. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la recto- colite hémorragique (RCH). Il s'agit d'inflammations chroniques du tube digestif atteignant exclusivement le rectum et le colon pour la RCH et tout le tube digestif pour la maladie de Crohn (MC). Il s'agit de pathologies chroniques évoluant par poussée avec des périodes de rémission de durée variable. Les enjeux thérapeutiques ont évolué dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) et un nouvel objectif majeur devient l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. Celle-ci est associée à une baisse du nombre des hospitalisations, des recours à la chirurgie et à une amélioration de la qualité de vie. Différentes méthodes permettent d'évaluer la cicatrisation muqueuse : des arguments cliniques aux marqueurs sériques, en passant par des examens endoscopiques et histologiques. Concernant les marqueurs sériques, ils ne sont pas spécifiques du compartiment intestinal. De l'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 restriction 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 à ce jour le marqueur fécal le plus étudié au cours des MICI.

Le but de notre travail était d'étudier chez les patients atteints de MICI sous biothérapie, la corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse endoscopique et d'en déduire la valeur seuil efficace correspondante à cette rémission endoscopique.

1. Généralité sur MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent principalement deux pathologies : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC).

C'est en 1875 que Wilks et Morson décrivent les aspects anatomo-cliniques de la RCH et proposent l'appellation de colite ulcéreuse. Hale White en détermine le cadre nosologique (la maladie est classée d'après ses caractères distinctifs) en 1895.

Concernant la maladie de Crohn, Mosschowitz et Wilensky furent respectivement en 1923 et 1927, les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle ». Elle sera considérée comme condition médicale lors de sa description par le Dr Crohn, le Dr Leon Ginzburg et le Dr Gordon D. Oppenheimer en 1932 sous le nom « d'iléite terminale » et sera ainsi baptisée du nom du gastro-entérologue Dr Burrill B. Crohn.

Concernant la symptomatologie, la MC et la RCH se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux chroniques, une inflammation de la muqueuse du tube digestif, des douleurs abdominales et diarrhées parfois sanglantes. Ces pathologies présentent en alternance des périodes de poussées et de remissions, leur étiologie n'étant pas encore clairement définie même si certains facteurs semblent être mis cause. [3]

Ces deux maladies ont longtemps été à l'origine de nombreux débats entre ceux qui pensaient qu'il s'agissait de deux formes différentes d'une même maladie à ceux qui les séparent formellement ; leurs signes cliniques n'étant pas toujours très clairs.

Cependant ces deux pathologies se différencient principalement par le siège de leurs lésion.

En effet, les lésion inflammatoires de la MC peuvent atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Ces lésions apparaissent de façon simultanée ou successive sur un ou plusieurs segments du tube digestif.

En fonction de la localisation sur le tube digestif, certains signes prédomineront. Par exemple, en cas d'atteinte de la partie terminale de l'intestin grêle (iléon), on observera principalement des douleurs et la diarrhée, alors qu'en cas d'atteinte du gros intestin (côlon) en particulier dans sa partie terminale (rectum) il y aura surtout la présence de glaires et de sang dans les selles. La RCH, contrairement à la MC, siège uniquement au niveau du côlon et du rectum. Les lésions de la RCH sont caractérisées par une inflammation régulière de la muqueuse, sans intervalle de zones saines

Il n'y a pas pour le moment de traitements qui permettent de véritablement guérir d'une MICI.

Lorsque le diagnostic est établi, l'objectif thérapeutique classique est de maîtriser les poussées par la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs et de maintenir la rémission de la maladie.

Les traitements utilisés dans la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation et l'étendue des lésions ainsi que de l'évolution et la gravité de la maladie. Généralement les stratégies thérapeutiques sont assez similaires pour la MC et la RCH avec l'utilisation des mêmes médicaments.



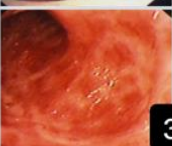
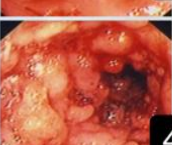
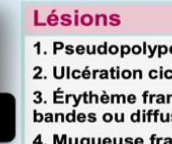
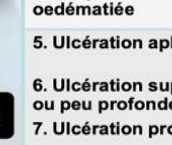
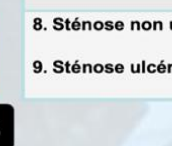

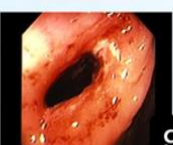
Cependant, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a évolué ces dernières années vers une introduction plus précoce des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs (IM-IS). [4]



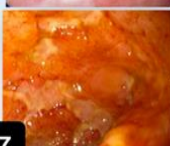
Ces biothérapies ont fait émerger le concept de cicatrisation muqueuse qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre. [5]


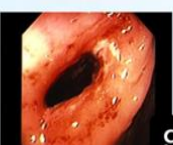
2. Généralités sur la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME)


La terminologie concernant la cicatrisation muqueuse (CM) est multiple et dérive de celle utilisée dans les publications en langue anglaise, le «*mucosal healing*». On observe dans la littérature les termes de « cicatrisation muqueuse » [6] « guérison muqueuse », « rémission endoscopique » [7], « guérison endoscopique », qui sont synonymes et regroupent tout autant l'observation endoscopique de la muqueuse. Quel que soit le terme utilisé, le vocable de cicatrisation muqueuse correspond à la diminution significative d'intensité des lésions élémentaires inflammatoires de la muqueuse accessible à l'endoscopie quel que soit son site sur le tube digestif ; Mais il n'existe pas à l'heure actuelle une définition consensuelle. Ainsi les bases d'une bonne pratique de l'endoscopie au cours des MICI qui reposent sur la description des lésions élémentaires et sur leur topographie précise, sont donc primordiales dans l'évaluation de la CME .De ces lésions élémentaires, (figure 1) vont découler les scores endoscopiques des MICI.

Les lésions élémentaires du CDEIS

Lésions		Définitions ou spécifications
	1. Pseudopolype	-
	2. Ulcération cicatrisée	Zone blanchâtre avec aspect en "verre dépoli"
	3. Érythème franc (plaques, bandes ou diffus)	Un érythème léger ou modéré doit être négligé
	4. Muqueuse franchement oedématiée	Un oedème léger ou modéré de la muqueuse doit être négligé
	5. Ulcération aphtoïde	Définie comme une petite (2-3 mm) lésion surélevée ou plane, blanche au centre
	6. Ulcération superficielle ou peu profonde	Définie comme toute ulcération ni aphtoïde ni profonde
	7. Ulcération profonde	Seules les ulcérations franchement profondes doivent être notées sous ce titre
	8. Sténose non ulcérée	Doit être impossible ou difficile à traverser avec un endoscope pour adulte
	9. Sténose ulcérée	Doit être impossible ou difficile à traverser avec un endoscope pour adulte



Modigliani R, et al. Dig Dis Sci 1987;32:1370-9

Figure 1 : Description des lésions élémentaires du CDEIS

Maladie de Crohn

En dehors du contexte de la récurrence postopératoire, le Groupe d'étude sur les affections inflammatoires digestives (GETAID) a construit prospectivement le seul score endoscopique validé dans la MC : le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) [8]. Il s'agit d'un score assez complexe et détaillé qui prend en compte pour chacun des cinq segments visualisés — iléon, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et rectum — l'existence d'ulcérations superficielles et/ou creusantes qui sont cotées 0, 6 ou 12 points (Tableau 1) et la surface des lésions et des ulcérations sur chacun des segments qui est mesurée par une échelle visuelle analogique et cotée entre 0 et 10. Le score total est ensuite divisé par le nombre de segments explorés. Enfin, l'existence d'une ou plusieurs sténoses, qu'elle(s) soit(en)t ulcérée(s) ou non, est ajoutée afin d'obtenir le score total. Le CDEIS total est alors compris entre 0 et 44 points, le score le plus élevé correspondant aux lésions endoscopiques les plus sévères. À partir de données complémentaires recueillies également prospectivement, le GETAID a proposé plus récemment des valeurs seuils définissant la rémission endoscopique (CDEIS < 6), la rémission complète endoscopique (CDEIS < 4) et la réponse endoscopique par la baisse du CDEIS supérieur à 5 points [9].

Tableau 1 : Crohn disease Endoscopic Index of severity (CDEIS)

	Ulcérations profondes 12 points	Ulcérations superficielles 6 points	Surface des lésions (0–10 cm*)	Surface des ulcérations (0–10 cm*)
Iléon	0 ou 12	0 ou 6	0–10	0–10
Côlon droit	0 ou 12	0 ou 6	0–10	0–10
Transverse	0 ou 12	0 ou 6	0–10	0–10
Côlon gauche	0 ou 12	0 ou 6	0–10	0–10
Rectum	0 ou 12	0 ou 6	0–10	0–10

TOTAL (somme de toutes les cases) N
 TOTAL/nombre de segments explorés N/1 à 5
 + 3 si sténose ulcérée 0 à 3
 + 3 si sténose non ulcérée 0 à 3
CDEIS : 0 à 44

*0-10 cm sur une échelle visuelle analogique

Mary JY, et al. Gut 1989;30:983-9

Un score endoscopique pour la MC a également été bâti par l'équipe belge de Louvain : le Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [10]. À l'instar du CDEIS, ce score, dit simplifié, prend en compte la taille des ulcérations, la surface ulcérée, la surface lésée et la présence de sténose (Tableau 2). En revanche, l'existence d'ulcérations profondes n'est pas retenue dans les SESCD. Comme attendu, ce score est donc bien corrélé au CDEIS bien qu'il n'ait jamais été validé à ce jour.

Tableau 2 : Score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn (SES-CD)

Le score endoscopique simplifié pour la MC (SES-CD)

Définition - notation des lésions élémentaires considérées

Variable	Valeurs SES-CD (évaluation pour chacun des 5 segments iléo-coliques)			
	0	1	2	3
Taille des ulcères	Aucun	Ulcères aphteux (Ø 0,1 à 0,5 cm)	Grands ulcères (Ø 0,5 à 2 cm)	Très grands ulcères (Ø > 2 cm)
Surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10–30 %	> 30 %
Surface affectée	Segment non affecté	< 50 %	50–75 %	> 75 %
Présence de sténoses	Aucune	Une seule, peut être traversée	Plusieurs, peuvent être traversées	Ne peuvent pas être traversées

Daperno M, et al. Gastrointest Endosc 2004;60:505–12

Le score endoscopique simplifié pour la MC (SES-CD)

	Iléon	Côlon droit	Côlon transverse	Côlon gauche	Rectum	Total
Présence et taille des ulcères (0-3)	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	0–15
Étendue de la surface ulcérée (0–3)	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	0–15
Étendue de la surface affectée (0–3)	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	0–15
Présence et type de sténoses (0-3)	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	0–11
SES-CD =						0–56

Dans le contexte de MC opérée, le score de Rutgeerts établi en 1990 est utilisé en pratique courante [11]. Encore faut il rappeler que ce score, construit à partir de 89 malades suivis dans un seul centre, n'a jamais été validé et n'est pas applicable pour la MC colique. Le score de Rutgeerts comporte cinq stades selon

l'importance des lésions sur le néo-iléon terminal, gradées de 0 à 4, qui sont utilisés pour prédire le risque de récurrence clinique postopératoire dans les cinq ans (figure 2).

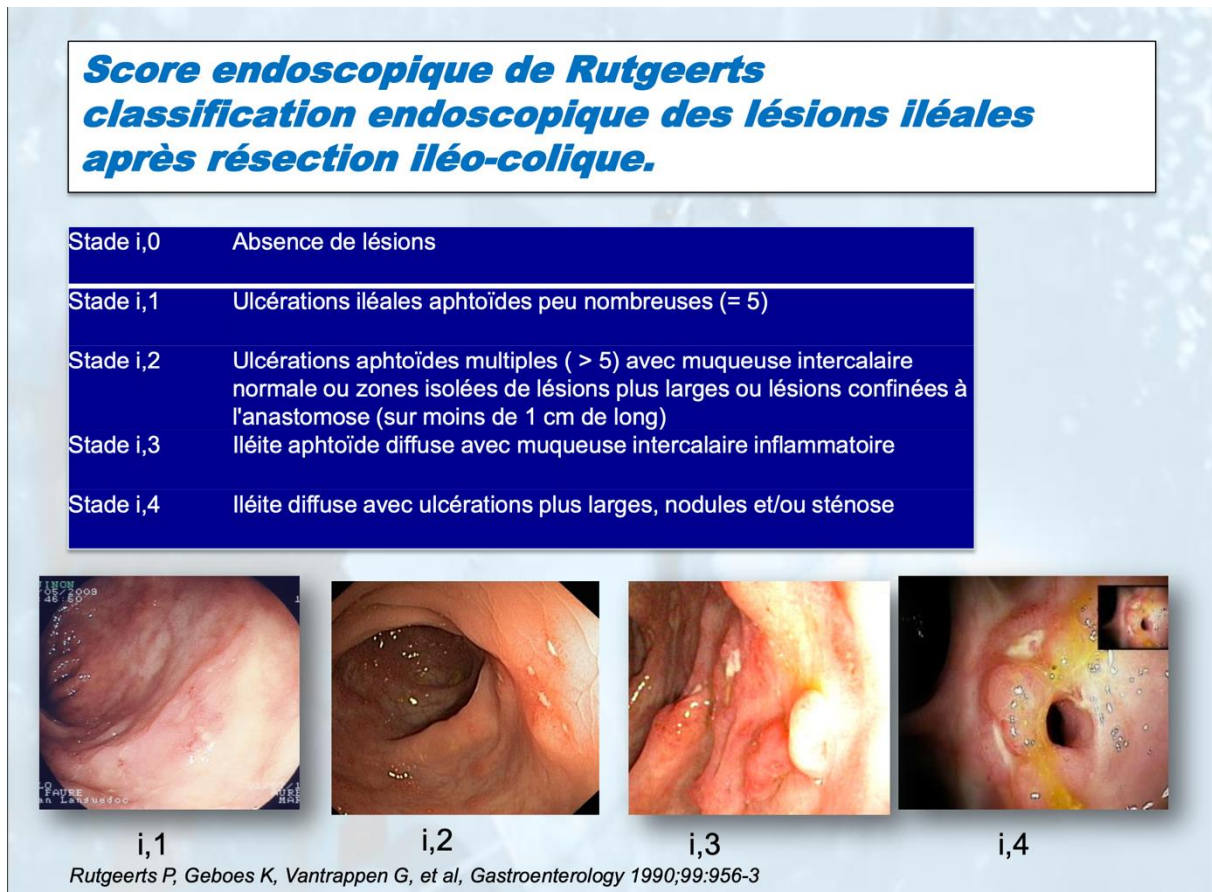


Figure 2 : score de rutgeerts

En somme, la CME de la MC peut être définie de façon stricte par l'absence d'ulcération. A priori simple, cette définition est probablement beaucoup trop restrictive et ne permet pas d'évaluer l'évolution des lésions sous traitement de par son caractère binaire. L'utilisation de scores endoscopiques, qu'il s'agisse du CDEIS ou du SESCO, permet une appréciation beaucoup plus fine et quantitative de l'évolution des lésions sous traitement.

Rectocolite hémorragique

Dans la RCH, plusieurs scores ont été développés sans qu'aucun n'ait été validé à ce jour. La plupart prennent en compte les lésions élémentaires suivantes: mauvaise visualisation de la trame vasculaire, aspect granité de la muqueuse, muqueuse friable, saignement provoqué ou spontané, présence d'érosions et d'ulcères [12].

Le score le plus utilisé à l'heure actuelle est le score endoscopique de Mayo qui évalue la sévérité de la poussée de RCH en associant des items cliniques — fréquence des selles, présence de sang, appréciation globale — à un item endoscopique. De ce dernier découle deux sous scores : Le **Score partiel de Mayo** : amputé des données endoscopiques et le **sous-score endoscopique de mayo** (figure 3) qui reflète directement l'aspect endoscopique, et de ce fait est la référence dans les études cliniques évaluant la CME [13].

Ce score sous-score endoscopique de mayo est gradé d'intensité croissante de 0 à 3. De manière arbitraire et jamais validée, la CME est définie dans les essais cliniques par un sous-score endoscopique 0 ou 1 et, en miroir, l'absence de CME par un sous score 2 ou 3. Toute la limite de ce score réside dans sa grande variabilité liée à l'observateur, en particulier pour les stades 1 et 2.

Une autre limite majeure du sous-score endoscopique Mayo, comme d'autres scores endoscopiques d'activité de la RCH tels que l'index d'activité de Rachmilewitz, est constituée par l'absence de prise en compte des signes endoscopiques de gravité de la RCH que sont les ulcérations profondes mettant à nu la musculature, les décollements muqueux et les ulcérations muqueuses en puits.

Sous-Score endoscopique Mayo

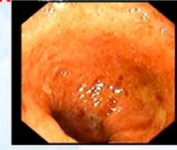
Findings of flexible proctosigmoidoscopy

0 = Normal or inactive disease

1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)

2 = Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)

3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)



Schroeder KW et al. *N Engl J Med.* 1987. D'Haens G et al. *Gastroenterology.* 2007.

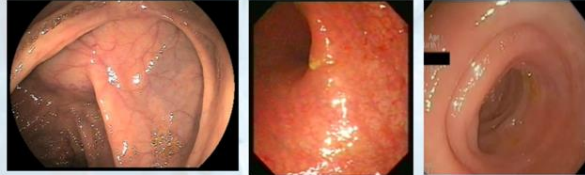
Figure 3 : Le sous-score endoscopique de Mayo

Un nouveau score d'activité de la RCH, l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (Tableau 5) a été récemment construit et est en cours de validation [14]. Il prend en compte les trois items les plus reproductibles que sont l'aspect de la trame vasculaire, l'existence d'un saignement et d'érosion ou d'ulcération, en intégrant les ulcérations creusantes dans le score total. La notion de friabilité, dont la reproductibilité est médiocre, a donc été exclue de l'UCEIS.

En 2013, la CME de la RCH pourrait être définie comme la disparition de tout saignement, érosion ou ulcère dans tous les segments explorés. Une anomalie de la trame vasculaire est acceptable en dehors de toute autre anomalie : l'absence de friabilité muqueuse et d'ulcération, voire la visualisation d'un réseau vasculaire normal [15].

Score UCEIS : la trame vasculaire

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2



Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

Score UCEIS : le saignement

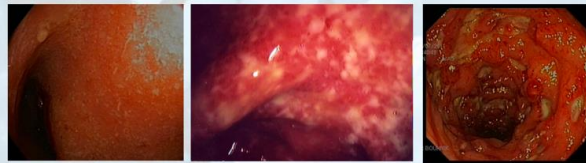
Item	Aspect	Score
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3



Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

Score UCEIS : les érosions et ulcérations

Item	Aspect	Score
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3



Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

Figure 4 : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

3. Généralité sur la calprotectine fécale

Identifiée pour la première fois par Fagerhol *et al.* en 1980 [16] , la calprotectine (ou protéine S100A8-A9) est une glycoprotéine de 36 kDa de poids moléculaire qui appartient à la famille des protéines S100. C'est un hétérodimère constitué de 2 chaînes lourdes et 1 chaîne légère non covalentes.

La calprotectine est contenue dans des granules cytoplasmiques et représente 5% des protéines totales et 60 % des protéines cytologiques des polynucléaires neutrophiles. Ces derniers constituent la source principale de calprotectine qui est aussi présente dans le cytoplasme des monocytes-macrophages et dans une moindre mesure dans les cellules épithéliales et les kératinocytes.

La calprotectine est sécrétée par les cellules activées ou lorsqu'elles sont soumises à un stress ou encore à un signal de mort cellulaire.

Elle est détectable dans le sérum, les selles, les urines, la salive ou le liquide synovial [17-18].

Saverymuttu *et al.* ont montré qu'au cours des MICI, il existe une excellente corrélation entre l'excrétion fécale des leucocytes et l'activité clinique, endoscopique et histologique de la maladie [19].

Les leucocytes et leur contenu protéique sont exsudés dans la lumière digestive en cas d'inflammation et / ou de lésions digestives, permettant ainsi la détection de la calprotectine dans les selles.

Comparativement aux marqueurs sériques dont l'élévation s'observe en cas d'inflammation / infection systémique, les marqueurs fécaux ne sont pas affectés par une inflammation extérieure au tube digestif et pourraient donc refléter plus précisément la présence et la sévérité d'une inflammation intestinale.

Ainsi, tandis que la mesure de la protéine C-réactive (CRP) est normale chez 20 % des patients atteints de MICI en poussée, les taux de calprotectine fécale s'élèvent quasi-systématiquement en cas d'activité inflammatoire intestinale.

La calprotectine est le marqueur fécal le plus largement étudié et le plus performant à ce jour dans les MICI.

Toutefois l'interprétation de son dosage doit prendre en compte son absence de spécificité avec des concentrations élevées dans un certain nombre de situations gastroentérologiques indépendantes d'une MICI (infections digestives, cancer colorectal, diverticulite, etc.) et sous certains traitements (tableau 1).

Les patients doivent être informés de l'importance de la qualité du recueil de l'échantillon de selles qui ne doit pas être contaminé par de l'eau ou des urines (tableau 2).

Pour cela, un kit de prélèvement doit être systématiquement proposé et un prélèvement matinal privilégié (augmentation de la concentration en calprotectine). L'échantillon de selles (environ 1 g est suffisant) peut être conservé pendant 3 jours à température ambiante, pendant 7 jours à une température comprise entre 2 et 6 degrés et pendant plusieurs années après extraction et congélation [20].

Jusqu'en 2011, seule la technique immuno-enzymatique de type ELISA était disponible. Depuis quelques années, de nouveaux dosages notamment en immuno-chromatographie se sont développés avec une bonne corrélation avec les méthodes ELISA de référence, en particulier pour des valeurs inférieures à 500 µg/g de selles [21].

Tableau 3 : situation cliniques associées à une élévation de la calprotectine fécale

MICI en poussée
Infections digestives, diverticulite Iléo-colite non MICI
Gastrite, ulcère gastro-duodéal Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), aspirine, anti-sécrétoires (inhibiteur de la pompe à proton)
Polypes coliques avancés ou cancer colorectal
Maladie cœliaque

Tableau 4 : conditions d'obtention et d'interprétation fiable de la calprotectine fécale

Informez le patient des conditions de conservation du prélèvement de selles (moins de 72h à température ambiante)
Proposer systématiquement un KIT de prélèvement de selles pour limiter la contamination par eau des toilettes et les urines
Connaître les facteurs confondants susceptibles d'augmenter le taux de calprotectine
Toujours réaliser les dosages d'un patient donné dans le même laboratoire pour limiter la variabilité inter-essai
Connaître les valeurs des seuils de calprotectine en fonction de l'indication et de la question clinique posée
Confirmer l'élévation de la calprotectine fécale par un nouveau prélèvement chez un patient asymptomatique avant tout changement de traitement

II. PATIENTS ET METHODES

1. Patients et conception de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée entre le mois

Janvier 2016 et Novembre 2020 au service d'hépatogastroentérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour MICI (Maladie de Crohn et Rectocolite

Hémorragique) et qui sont mis sous anti-TNF alpha (Infliximab / Adalimumab) en monothérapie ou en association à un traitement immunosuppresseur

(Azathioprine), en remission clinique et possédant à la fois un dosage de calprotectine fécale et une coloscopie, tous deux réalisés à 1 an du traitement

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

2. Analyse FCP

Des échantillons fécaux ont été prélevés sur tous les patients lors de la coloscopie de contrôle à 1an du traitement. Les niveaux de calprotectine fécale ont été évalués en utilisant un test ELISA disponible dans le commerce, Quantum Blue Calprotectin High Range Rapid Test (Buhlmann Laboratories AG, Schonenbuch, Suisse).

La quantité de calprotectine fécale dans les selles est exprimée en milligrammes par kilogramme.

3. Les données endoscopiques

Tous les patients possédaient une coloscopie de contrôle à 1 an du traitement.

L' évaluation de la cicatrisation muqueuse pour la maladie de Crohn s'est basée sur le **Le Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SESCD)** et pour la rectocolique hémorragique sur **le sous score endoscopique du score de Mayo**. Dans les deux groupes, on a considéré comme cicatrisation muqueuse endoscopique l'absence des ulcérations lors de la coloscopie de contrôle.

4. Schéma thérapeutique :

Les perfusions d'infliximab ont été administrées en utilisant une dose de 5 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse pendant 2 heures aux semaines 0, 2, 6 pour la phase d'induction et ensuite toutes les 8 semaines pour le traitement d'entretien.

L'Adalimumab a été injecté à une dose de charge de 160 mg, puis 80 mg et ensuite 40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

Pour les patients bénéficiant d'une combothérapie, les thiopurines ont été administrées à la dose complète (Azathioprine 2,0–2,5 mg / kg / jour,

Mercaptopurine 1,0–1,5 mg / kg / jour) dès le début du traitement.

5. Procédures de suivi

Les patients ont été hospitalisés pour un bilan initial de la maladie ainsi que pour l'instauration du traitement. Les patients sous Infliximab sont hospitalisés à chaque cure et un bilan biologique était demandé avant d'administrer le médicament. Les patients sous Adalimumab sont suivis en consultation. Chez tous les patients, des contrôles réguliers sont faits pour juger de l'efficacité, de la

tolérance et de l'adhérence au traitement. Une coloscopie a été demandée après un an de début de la biothérapie.

6. L'analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS. l'analyse statistique de corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse a été faite en utilisant le test de Spearman.

Aussi on a utilisé la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) puis analysé l'aire sous la courbe pour évaluer la valeur diagnostique de la Calprotectine fécale à un an dans la détection de la cicatrisation muqueuse

Les analyses de sensibilité, de spécificité et de courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur ont été déterminées par rapport au score endoscopique.

Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane. Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.

III. RESULTATS

1. Statistiques descriptives

Parmi 60 patients suivis pour MICI et qui sont sous anti-TNF alpha au service de Gastro-entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, 43 patients ont été inclus dans l'étude dont 10 étaient diagnostiqués RCH et 33 Maladie de Crohn.

1.1. Données clinico-biologiques des patients

Caractéristiques clinico-biologique des patients suivis pour RCH

L'âge moyen de début de maladie était de 35,60 ans avec un écart type de +/- 14,14 et des extrêmes allant de 21 ans à 59 ans. La poussée de la RCH était jugée sévère à l'admission chez 60,00 % des malades soit 6 patients sur 10

Tous les patients atteints de Rectocolite hémorragique ont des antécédents de corticothérapie intraveineuse. Le pourcentage des patients qui ont été mis sous combothérapie est de 80,00%, soit 8 patients sur 10 contre 2 malades sur 10 sous anti-TNF alpha seul soit 20% des patients. Les paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients sont résumés dans le tableau 5.

Caractéristiques clinico-biologiques des patients suivis pour Crohn

L'âge moyen de début de maladie était de 33,27 ans avec un écart type de +/- 13,08 et des extrêmes allant de 15 ans à 59 ans. La poussée de la MC était jugée sévère à l'admission chez 57,60 % des malades soit 19 patients sur 33. Le pourcentage des patients qui ont bénéficié mis d'une corticothérapie est de 42,4%, soit 14 patients sur 33. Le pourcentage des patients qui ont été mis sous combothérapie est de 87,90%, soit 29 patients sur 33 contre 4 malades sur 33 sous

anti-TNF alpha seul soit 12,1 % des patients. Les paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Récapitulatif des données démographiques, clinico-biologiques des patients et taux de cicatrisation muqueuse :

Caractéristiques	Tous les patients N=43	Groupe RCH N= 10	Groupe maladie de Crohn N=33
Age (années)¹:	40,12 +/- 13,59	40,3 +/- 14,36	40,06 +/- 13,57
Sexe² :			
Homme	23 (53,50%)	6 (60%)	17 (51,50%)
Femme	20 (46,50%)	4 (40%)	16 (48,50%)
Age début Maladie¹ :	33,81 +/-13,20	35,60 +/- 14,14	33,27 +/- 13,08
Corticothérapie² :			
Non	19 (44,19%)	0 (0%)	19 (57,60%)
Oui	43 (55,81%)	10 (100%)	14 (42,40%)
Combithérapie² :			
Non	6 (13,95%)	2 (20%)	4 (12,10%)
Oui	37 (86,05%)	8 (80%)	29 (87,90%)
Sévérité² :			
Non	18 (41,86 %)	4 (40%)	14 (42,4%)
Oui	25 (58,14 %)	6 (60%)	19 (57,60%)
Bilan initial¹:			
CRP (mg/l)	55,28±57,30	84,82+/- 90,07	46,51+/- 41,06
Hb (g/dl)	11,1+/- 2,4	11,4 +/- 2,59	11,17 +/- 2,47
GB (éléments/ mm ³)	8483 +/- 3875	10030,30 +/- 6368,15	8000,62+/- 2661,33
Alb (g/l)	29,7+/-6,5	26,5 +/- 5,93	31,00 +/- 6,42
Bilan de contrôle¹ :			
CRP (mg/l)	16,8+/-24,2	17,42+/- 37,29	16,68 +/- 19,47
Hb (g/dl)	12,1 +/-2,0	12,5 +/- 1,15	11,99 +/- 2,24
GB (éléments/ mm ³)	6067+/-2564	7490,00+/-3752,16	5636,83 +/- 1962,40
Alb (g/l)	34,8 +/-3,8	35,6 +/- 4,45	34,53+/-3,67
CF (µg/g de selles)	389,7 +/- 380,3	421,33 +/- 389,83	381,15 +/- 383,42
Cicatrisation muqueuse²:			
Non	21 (48,80%)	4 (40%)	17 (51,50%)
Oui	22 (51,20%)	6 (60%)	16 (48,50%)

¹ : exprimés en moyennes et écart types ;

² : exprimés en effectifs et pourcentages

RCH : Rectocolite hémorragique. CRP : Protéine C réactive. Hb : Hémoglobine. GB : Globules blancs. Alb : Albuminémie. CF : Calprotectine fécale.

1.2. Les données de la cicatrisation muqueuse

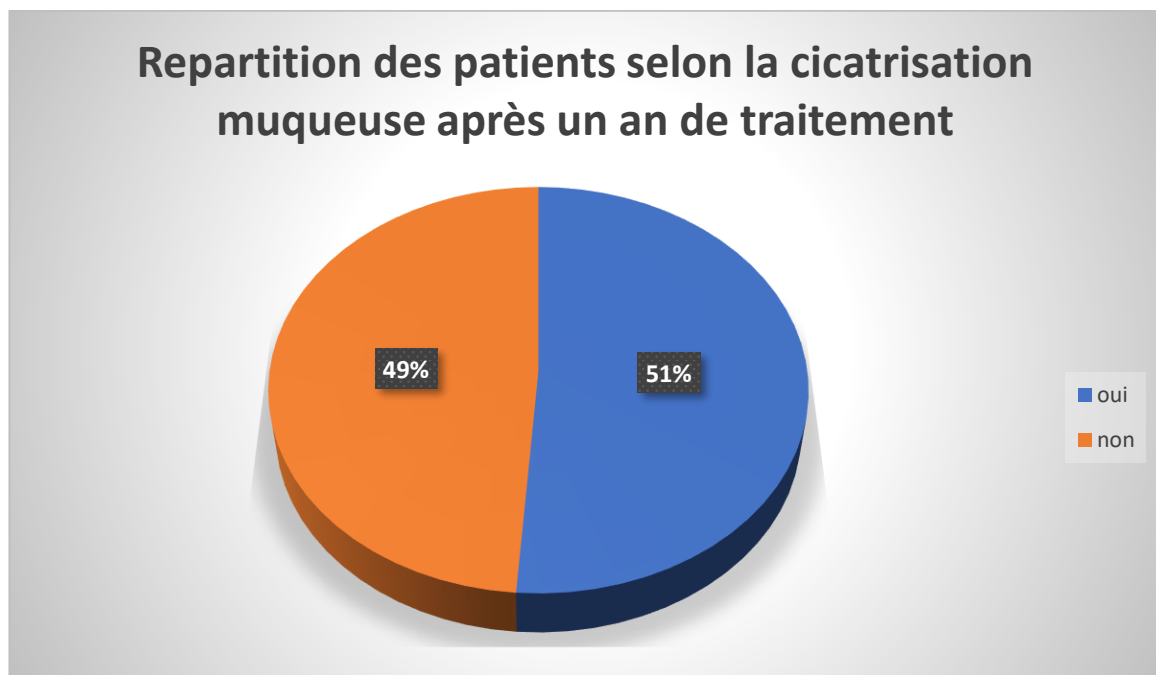
1.2.1. Taux de cicatrisation muqueuse :

A) Taux Global de cicatrisation muqueuse des MICI :

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 22 malades sur 43 soit 51,20% contre 21 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 48,8%.

Tableau 6 : : Taux Global de cicatrisation muqueuse des MICI

CICATRISATION	EFFECTIFS	POURCENTAGE
NON	21	48,80%
OUI	22	51,20%
TOTAL	43	100%



Graphique 1: repartition des patients selon la cicatrisation après 1an de traitement

B) Taux de cicatrisation muqueuse par type de MICI :

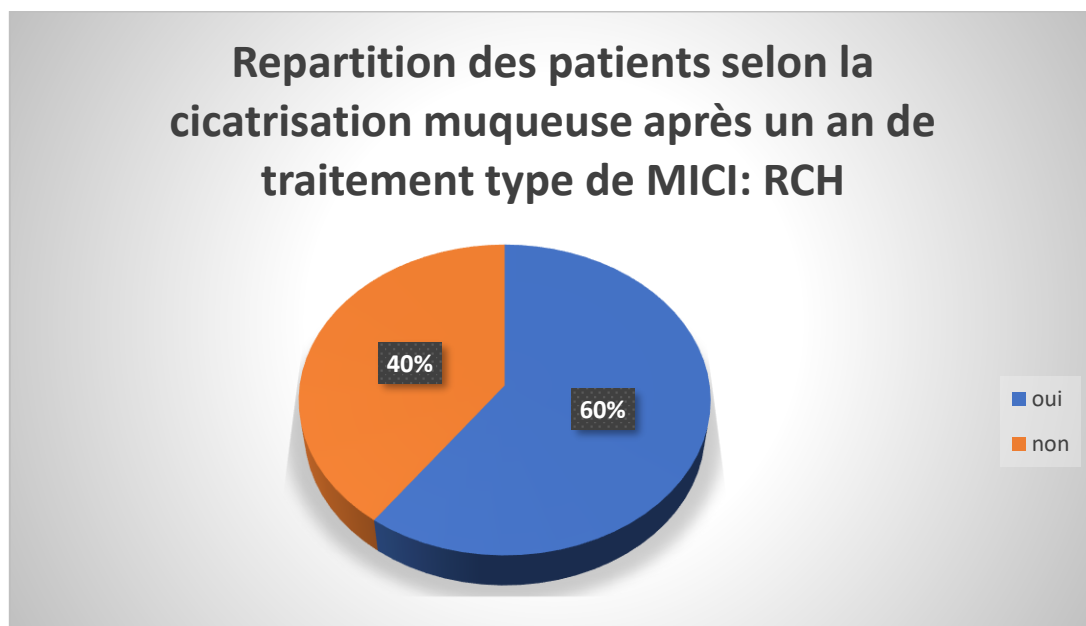
Groupe de la Rectocolite hémorragique :

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 6 malades sur 10 soit 60,00% contre 4 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 40,00%.

Tableau 7 : Taux de cicatrisation muqueuse chez les patients RCH

CICATRISATION	EFFECTIFS	POURCENTAGE
NON	4	40%
OUI	6	60%
TOTAL	10	100%

*Type MICI = RCH



Graphique 2: repartition des patients RCH selon la cicatrisation muqueuse apres 1an de traitement

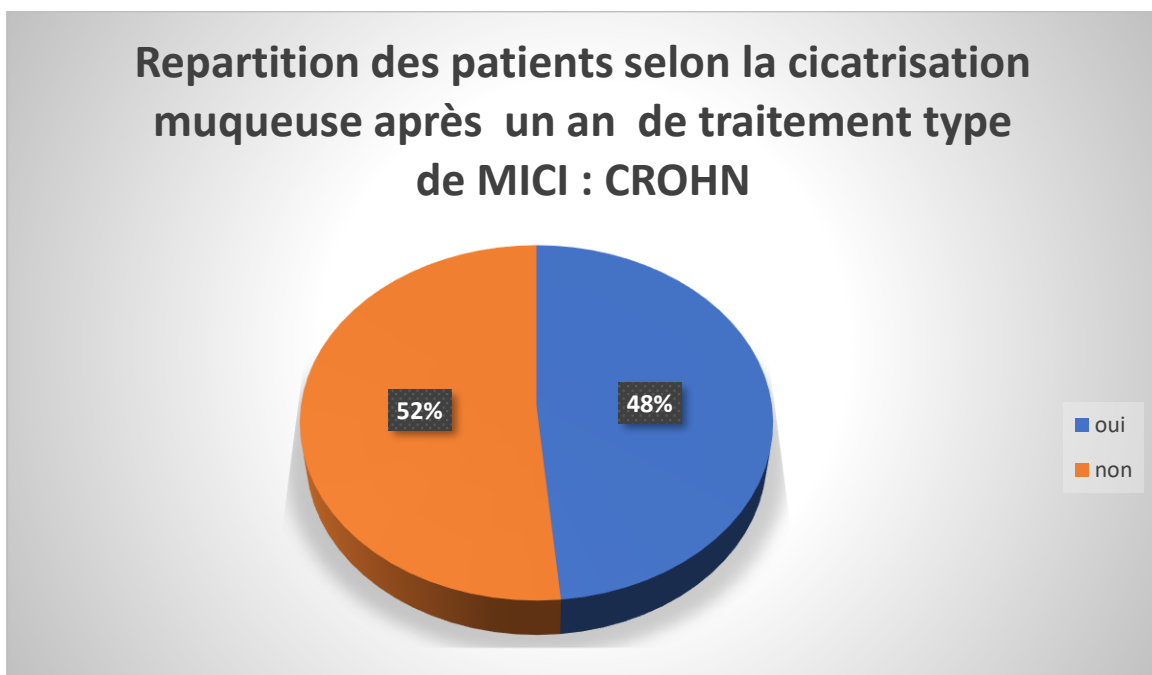
Groupe de la Maladie de Crohn :

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 16 malades sur 33 soit 48,50% contre 17 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 51,50%.

Tableau 8 : Taux de cicatrisation muqueuse chez les patients Crohn

CICATRISATION	EFFECTIFS	POURCENTAGE
NON	17	51,50%
OUI	16	48,50%
TOTAL	33	100%

*Type MICI = CROHN



Graphique 3: repartition des patients Crohn selon la cicatrisation muqueuse après 1an de traitement

1.2.2. Les paramètres biologiques des patients ayant obtenus une cicatrisation muqueuse

Tableau 9 : Comparaison des paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse :

Patients RCH ayant eu une cicatrisation muqueuse (effectif = 6)

	Bilan initial	Bilan à un an	Valeur <i>p</i>
La CRP (mg/l) *	81,9±96,6	2,6±2,1	0,028
Hémoglobine (g/dl) *	10,3±3	12,5±1,2	0,173
Leucocytes (e/mm ³) *	11766±6932	5966±1420	0,043
Albuminémie (g/l) *	25,8±6,3	36,6±4,2	0,028

* : exprimés en moyenne et écart-type

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant eu une cicatrisation muqueuse, on note une différence statistiquement significative entre les taux de CRP, de leucocytes, et d'albumine à l'admission et à un an. Cette différence ne se voit pas pour les taux d'hémoglobine.

Patients suivis pour Crohn ayant eu une cicatrisation muqueuse (effectif = 16)

	Bilan initial	Bilan à un an	Valeur <i>p</i>
La CRP (mg/l) *	49,3±48,2	4,6±6	0,002
Hémoglobine (g/dl) *	12±2,5	13,2±1,6	0,036
Leucocytes (e/mm ³) *	7993±2970	5720±1373	0,006
Albuminémie (g/l) *	31,1±6,2	35,7± 1	0,017

* : exprimés en moyenne et écart-type

Pour les patients suivis pour maladie de Crohn qui ont cicatrisé leurs lésions digestives, on note une différence significative de tous les paramètres biologiques entre le moment de l'inclusion et le contrôle à un an.

2. Statistiques analytiques

A. Corrélation entre le taux de calprotectine fécale à un an et la cicatrisation muqueuse :

Chez l'ensemble de nos patients, l'analyse statistique de corrélation en utilisant le test de Spearman montre une très forte corrélation négative entre le taux de CF et la cicatrisation muqueuse ($r = -0.814$, $p < 0.001$)

Corrélations

			CF	cicatrisation
Rho de Spearman	CF	Coefficient de corrélation	1,000	-,820**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	42	41
	cicatrisation	Coefficient de corrélation	-,820**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	41	42

** . La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Dans le sous-groupe des patients atteints de rectocolite hémorragique, le test de corrélation de Spearman montre aussi une très forte corrélation négative statistiquement significative ($r = -0.870$, $p = 0.002$)

Corrélations^a

			CF	cicatrisation
Rho de Spearman	CF	Coefficient de corrélation	1,000	-,870**
		Sig. (bilatérale)	.	,002
		N	9	9
	cicatrisation	Coefficient de corrélation	-,870**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,002	.
		N	9	10

** . La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

a. typeMICI = RCH

Dans le groupe des patients suivis pour maladie de Crohn, l'analyse statistique montre toujours une très forte corrélation négative entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse, et cette corrélation est statistiquement significative ($r = -0.815$, $p < 0 ;001$)

Corrélations^a

			CF	cicatrisation
Rho de Spearman	CF	Coefficient de corrélation	1,000	-,815**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	33	32
	cicatrisation	Coefficient de corrélation	-,815**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	32	32

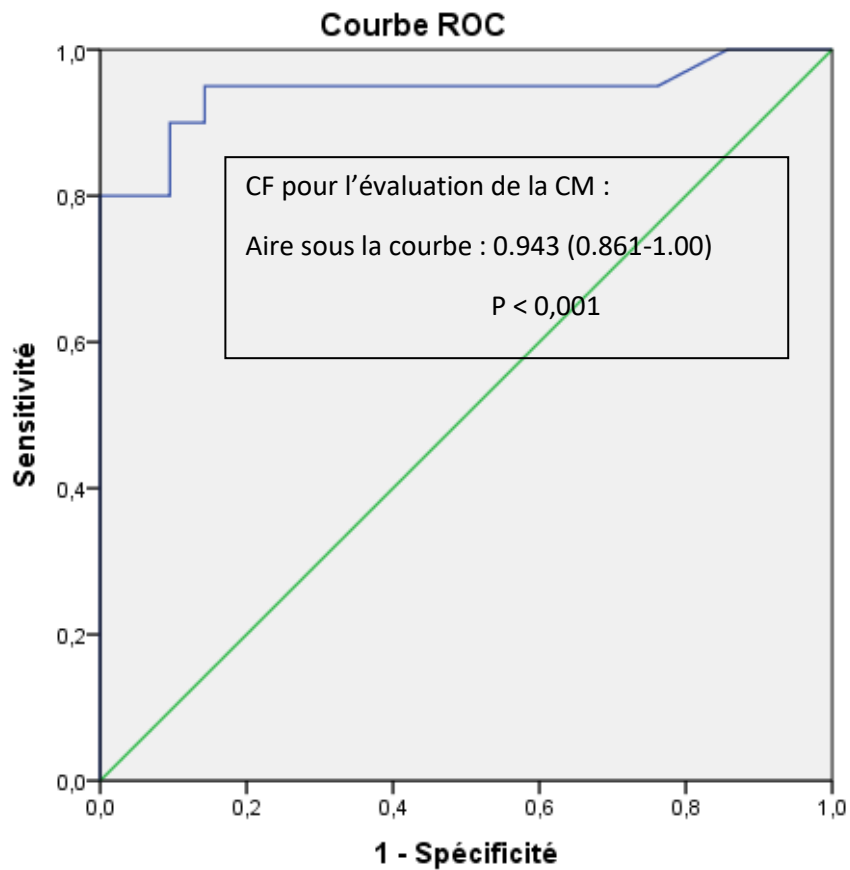
** . La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

a. typeMICI = Crohn

A. Quelle est la valeur diagnostique de la Calprotectine fécale à un an dans la détection de la cicatrisation muqueuse ?

Pour cette analyse nous avons établi la courbe ROC (Receiver operating characteristics), à partir de laquelle nous avons analysé l'aire sous la courbe qui témoigne de la valeur diagnostique de ce paramètre. Nous avons aussi cherché le meilleur Cut-off de calprotectine fécale et déterminé la sensibilité, spécificité, et les valeurs prédictives négative et positive.

Courbe ROC :



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

La courbe ROC montre une aire sous la courbe de 94%. Ce test peut donc être considéré comme excellent pour détecter la cicatrisation muqueuse à un an chez les patients atteints de MICI sous biothérapie

L'analyse de cette courbe et en utilisant l'indice de Youden a permis de déterminer le meilleur seuil (Cut-Off) de calprotectine fécale qui est de 182 $\mu\text{g/g}$ dans notre série.

Pour cette valeur de CF :

La sensibilité est de 85,7%.

La spécificité est de 95%.

La valeur prédictive positive est de 94,7%.

La valeur prédictive négative est de 86,3%.

IV. DISCUSSION

L'objectif thérapeutique classique au cours des MICI que ce soit la maladie de Crohn ou la RCH, est le contrôle des symptômes. Historiquement, la rémission clinique était la principale cible de traitement des patients atteints de MICI. Cependant, en raison du manque de fiabilité et de l'imprécision des symptômes indiquant une inflammation réelle de la muqueuse, il y a eu un changement de paradigme vers un ciblage thérapeutique de paramètres plus objectifs. En effet avec l'arrivée des biothérapies, ces dernières années ont vu l'émergence du concept de la cicatrisation muqueuse endoscopique qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre. Cependant, l'utilisation d'une endoscopie répétée pour vérifier la cicatrisation muqueuse serait invasive, peu pratique et coûteuse, et pourrait présenter un risque de complications importantes notamment les Perforations du côlon. Par conséquent, des marqueurs de substitution non invasifs indiquant une guérison endoscopique ont été étudiés pour remplacer les procédures endoscopiques répétées. Parmi ces marqueurs de substitution, la calprotectine fécale.

D'ailleurs en 2015, le consensus d'experts STRIDE retenait en plus de la CRP, la calprotectine fécale comme outil d'aide au clinicien pour évaluer cette rémission endoscopique [22].

La calprotectine fécale est récemment apparue comme un test simple et non invasif dont les valeurs reflètent l'activité endoscopique chez les patients atteints de MICI et plusieurs études ont déjà été réalisées dans ce sens .Mais ces données sont limitées sur le continent africain. Dans cette étude, nous avons évalué la corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse chez

des patients marocains atteints de MICI sous biothérapie en occurrence infliximab et adalimumab.

Ainsi dans notre étude, les concentrations de calprotectine fécale étaient significativement liée à l'activité endoscopique qui a été évaluée par le sous score endoscopique de Mayo en ce qui concerne la RCH et le score CDEIS en ce qui concerne la maladie de Crohn. Nous avons également déterminé la valeur seuil optimale de la calprotectine fécale corrélée à la cicatrisation muqueuse endoscopique. De même une large revue de la littérature a été menée pour recueillir les seuils optimaux de calprotectine fécale enregistré par les auteurs dans leur étude.

L'âge moyen de notre cohorte de patients était de 40,12ans (extrêmes 16-62ans), avec un ratio hommes/femmes de 1,15%. Ces résultats sont presque similaires à ceux d'autres études menées en Inde où les patients atteints de MICI présentaient généralement au cours de leur quatrième décennie de vie une légère prépondérance masculine. [23,24] Il existe une prépondérance féminine globale pour les MICI dans la littérature occidentale. Les données asiatiques ont montré une prépondérance masculine égale ou légère pour la RCH.(9) [24] Les principaux paramètres cliniques des patients atteints de MICI dans notre étude étaient presque cohérents avec ceux d'autres études de cette région.

En ce qui concerne d'abord les biomarqueurs de l'inflammation dans les MICI plusieurs ont été identifiés et analysés dans notre études notamment la CRP, les leucocytes, la calprotectine fécale et l'albumine. Cependant seul la calprotectine fécale a été étudié et corrélé à la cicatrisation muqueuse dans notre cas. Pour les autres paramètres nous nous sommes contentés d'une analyse descriptive. Ainsi on observait chez tous les patients ayant eu une cicatrisation

muqueuse, une différence statistiquement significative entre les taux de CRP, de leucocytes, et d'albumine à l'admission et à un an lors de l'endoscopie de suivi. Cette découverte n'était pas complètement inattendue, étant donné le grand nombre d'études qui soutiennent une corrélation entre l'activité endoscopique avec la CRP, les leucocytes et l'albumine au cours des MICI même si elle est moindre que celle observée avec de la calprotectine fécale. Ainsi, Hassan et al. [25] ont évalué la calprotectine fécale et la CRP chez des patients atteints de RCH après 12 semaines de traitement par infliximab avec évaluation de la cicatrisation muqueuse au même moment. Ils ont trouvé que la CRP était à un degré moindre que la calprotectine fécale corrélée à l'activité endoscopique.

De même, d'autres données de la littérature ont montré que l'utilisation de la calprotectine fécale comme biomarqueur d'activité dans les MICI présente l'avantage supplémentaire d'être spécifique de l'inflammation intestinale et non affectée par une inflammation systémique ou extra-intestinale, comme c'est le cas avec la CRP ou les leucocytes [26,27]. Aussi Bien que la perte de protéines intestinales et la malnutrition puissent influencer le taux des protéines sériques, le taux d'albumine est également connu pour être diminué lorsque la maladie est active et de ce fait, être négativement corrélé à l'activité de la maladie et à la calprotectine fécale au cours des MICI [28].

En ce qui concerne la cicatrisation muqueuse, Le principal problème dans l'évaluation de celle-ci, est le temps pendant lequel le clinicien s'attend à sa réalisation. En effet, il faut un timing approprié pour évaluer l'effet muqueux d'un médicament biologique chez les patients atteints de MICI afin de laisser suffisamment de temps au traitement médicamenteux pour exprimer tout son potentiel car si l'objectif n'est pas atteint, le traitement doit être optimisé ou

modifié. Ce timing est en moyenne de 6 mois selon les recommandations mais en général il diffère d'une étude à l'autre : dans l'étude de L.S. Kiss et al [29] la cicatrisation muqueuse évaluée à 52 semaines était de 23,6% chez 201 patients traités par Adalimumab pour une maladie de Crohn (61% phénotype luminale et 39% de phénotype fistulisante 39%). Une autre étude allemande de Florian Beigel [30] a analysé rétrospectivement 248 patients atteints de MICI (61.3% de MC, 38.7% de RCH) traités avec des anticorps anti-TNF-alpha (Infliximab et / ou Adalimumab). La cicatrisation muqueuse a été évaluée à 63 mois et était de 27,7% Chez les patients traités avec un seul anticorps anti-TNF-alpha et 28,3% dans la deuxième cohorte qui comprenait les patients traités consécutivement avec deux anticorps anti-TNF-alpha . Dans notre étude nous avons attendu 54 semaines pour réaliser l'endoscopie de suivi. La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 22 malades sur 43 soit 51,20% dont 76,70% de maladie de Crohn et 23,3% de RCH. A l'inverse, 21 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 48,8%.

En ce qui concerne La relation entre l'activité endoscopique et la calprotectine fécale, nos résultats ont démontré à travers le test de Spearman (figure 2) une très forte corrélation ($r = -0.814$, $p < 0.001$) entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse qui été évaluée par le sous score endoscopique de mayo pour la RCH, et le SESCO pour la maladie de crohn.

Plusieurs études abordent dans ce sens dont cette étude récente prospective de Sipponem et al [31] ou il a été mis en évidence que la calprotectine fécale était étroitement corrélée à l'activité endoscopique pendant le traitement anti-TNF- α . Cette étude a porté sur 15 patients atteints de maladie de Crohn sévèrement active sous traitement anti- TNF. L'endoscopie a été réalisée aux semaines 0 et 12. Chez

les patients ayant une cicatrisation muqueuse (CDEIS < 3), la concentration de calprotectine fécale a chuté de manière significative $p < 0,001$.

Parlant de cette corrélation, Costa et ses collègues ont rapporté dans une étude que cette dernière était beaucoup plus significative chez les patients atteints de RCH [32] et à l'opposé, l'état de la muqueuse des patients atteints de Maladie de Crohn était mieux corrélé au couple calprotectine fécale - CRP. [33] L'explication avancée était que l'inflammation est transmurale voir extra intestinale (fistules entero-cutané, entero genitale, abcès...) dans la Maladie de Crohn, alors qu'elle est confinée à la muqueuse chez les patients atteints de RCH. Par conséquent, les niveaux de calprotectine fécale semblent représenter un biomarqueur plus puissant pour la surveillance de l'activité endoscopique chez les patients atteints de RCH. Pour les patients atteints de Maladie de Crohn, la CRP et de calprotectine fécale sont probablement suffisants pour identifier une maladie active ou quiescente.

Dans notre étude le sous-groupe des patients atteints de rectocolite hémorragique, présentait un coefficient de corrélation de l'ordre de ($r = -0.870$, $p = 0.002$) et ceux suivis pour maladie de Crohn, un coefficient corrélation de l'ordre de ($r = -0.815$, $p < 0 ;001$).

En ce qui concerne la détermination du meilleur seuil (Cut-Off) de la calprotectine fécale corrélée à la cicatrisation muqueuse, l'analyse de l'indice de youden l'a fixé à $182 \mu\text{g} / \text{g}$ avec une sensibilité et de spécificité élevée respectivement de 85,7% et de 95%.

Ce seuil est cohérent avec celui de $192\mu\text{g}/\text{g}$ observée dans une étude du Danemark, [34], de $192\mu\text{g}/\text{g}$ également dans l'étude de Theede et al.[35], et $200 \text{ mg} / \text{kg}$ dans l'étude de Takashima et al.. [36].

Les détails de ces différentes études sont résumés dans le tableau 10.

Ainsi plus récemment l'étude de Jha et al.[37] a montré également qu'une valeur de calprotectine fécale de 158 mg / kg avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 85% pour prédire la cicatrisation muqueuse chez les patients atteints de RCH. De plus, Un autre rapport européen [38]a observé qu'un taux de calprotectine fécale inférieur à 250 µg / g était prédictif de rémission endoscopique (CDEIS ≤ 3) chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Dans la RCH, un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 µg / g indiquait une activité élevée de la maladie des muqueuses (Mayo Endoscopic Score > 0).

Ainsi, nos résultats sont donc parfaitement en ligne avec ces données précédemment publiées , fournissent donc des preuves supplémentaires nécessaires que la calprotectine fécale est corrélée de façon significative à l'activité endoscopique chez des patients atteints de MICI au Maroc et confirme son rôle comme marqueur de substitution de l'activité muqueuse endoscopique dans les MICI.

La surveillance de la calprotectine fécale dans les MICI peut donc réduire le besoin de procédures invasives pour distinguer les patients atteints de MICI en rémission qui développent des symptômes fonctionnels ,de ceux présentant une inflammation active. Dans la pratique clinique, ces seuils pourraient être utilisés pour orienter les décisions de traitement ; Ainsi les patients avec des niveaux de calprotectine fécale supérieurs à ces seuils auraient besoin d'une intensification ou d'une escalade du traitement.

Les principaux atouts de notre travail comprenaient :

D'une part, le fait que nous avons recruté une cohorte de patients bien caractérisée avec un suivi adéquat, et d'autre part la forte corrélation entre les valeurs de la calprotectine fécale et l'activité muqueuse endoscopique.

Cependant, notre étude présentait également un certain nombre de limites :

Premièrement, il est reconnu que la taille de l'échantillon était petite. Une étude plus large dans un échantillon de plus grande taille peut permettre une estimation plus précise du seuil de FC pour prédire la rémission histologique.

Un autre de ces inconvénients est sa nature rétrospective car les données ont été collectées à partir des dossiers des patients. Cela peut avoir conduit à un biais de collecte, une étude prospective est proposée dans ce sens.

Enfin, le caractère monocentrique de l'étude a également été un frein. En effet un essai clinique multicentrique se déroulant en même temps dans plusieurs hôpitaux ou cliniques, dans différents services et avec différents investigateurs mais avec le même protocole aurait permis ainsi d'inclure un plus grand nombre de patients, mais aussi des patients d'origine sociale, géographique et ethnique variée, ce qui aurait augmenté la qualité de l'étude, notamment la précision et la généralisabilité des données recueillies. Néanmoins, les données de cette étude doivent être considérées comme un premier pas vers de futures études avec un plus grand nombre de patients.

Tableau 10 : Tableau comparatif de différentes études portés sur la valeur optimale de la calprotectine fécale pour prédire la cicatrisation muqueuse des MICI sous biothérapies.

Auteurs Année référence	Types de MICI	Nomb re de patien ts	TTT reçu	Définition de la cicatrisati on muqueuse	Pourcentage % de cicatrisation muqueuse	meilleur cut-off de la CF	VPP et VPN associée au cut-off	Sensibilité et spécificité Associé au cut-off
Theede et al (35)	RCH	n=120	Anti-TNF Thioprine 5 ASA	Sous score endoscopiqu e de mayo à 0 Score UCEIS à 0	26% (9 mois)	192mg/m g 192 mg/mg	VPP :71% VPN :90% VPP :65% VPN :93%	Se :75% Sp :88% Se :79% Sp :87%
Takashi ma S et al. (36)	RCH	n=92	Anti-TNF Thioprine 5 ASA	Sous score endoscopiqu e de mayo à 0	42% (16mois)	200 ug/g	VPP :67% VPN :81%	Se :77% Sp :72%
Jha AK et al (37.)	RCH	n=76	Thioprine 5 ASA	Sous score endoscopiqu e de mayo à 0	67,6% (21 mois)	158 ug/g	VPP :86% VPN :95%	Se :94% Sp :88%
D'Haen s et al (38)	Crohn	n=87	Anti-TNF Thioprine 5 ASA	CDEIS ≤3	44% (8semaines)	250ug/g	VPP :78,4% VPN :62%	Se :60,4% Sp :79,5%
	RCH	n=39		sous score endoscopiqu e de mayo à 0	20% (8 semianes)	250ug/g	VPP :100% VPN :47,1%	Se :71% Sp :100%
Kristen sen et al. (39)	RCH	n=20	5-ASA (20) IS (5) Anti-TNF (3)	sous score endoscopiqu e de mayo < ou = 1	80% 10mois	250ug/g	VPP :100% VPN :25%	Se :84% Sp :100%
Zittan E et al (40)	MC	n= 23	Anti TNF Thioprine 5-ASA	SES-CD <3	52% (3 mois)	100ug/g	VPP :67% VPN :77%	Se :71% Sp :91%
	RCH	n= 35		Sous score endoscopiqu e de mayo < ou = 1	62% (3mois)			
Mak W.M. et al. (41)	RCH	n=61	Anti TNF IS 5-ASA	Sous score endoscopiqu e de mayo < ou = 1	29,5% (1 mois)	250ug/g	VPP :55% VPN :85%	Se :67% Sp :77%

				Sous score endoscopique de mayo =0	8,1% (1mois)	200ug/g	VPP :22% VPN :98%	Se :75% Sp :80%
Bertani L. et al (42)	RCH	n=97	ANTI-TNF	Sous score endoscopique de mayo < ou = 1	46,4% (54 semaines)	157ug/g	VPP :22% VPN :98%	Se :75% Sp :80%
Notre etude	Crohn	n=33	Anti-TNF Thioprine	SESCD ≤ 3	48,5% (54 semaines)	182 ug/g	VPP :94,7% VPN :86,3%	Se :85,7% Sp :95%
	RCH	n=10		sous score endoscopique de mayo à 0	60% (54 semaines)	182 ug/g		

V. Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, morphologiques endoscopiques, histologiques évolutives, permettant de distinguer les cas de la MC, de la RCH et d'affirmer leur diagnostic.

L'avènement des anti TNF alpha a permis de diminuer le nombre des poussées, de prolonger la rémission endoscopique et clinique, de réduire le nombre d'hospitalisation, le recours à la chirurgie, le risque de dysplasie et de cancer et donc améliore indiscutablement la qualité de vie et l'avenir des patients.

Ces biothérapies ont révolutionné la prise en charge des MICI et de ce fait d'espérer un nouvel objectif thérapeutique à atteindre : la cicatrisation muqueuse endoscopique.

Il n'y a pas d'accord complet pour définir la cicatrisation muqueuse, mais un consensus international l'a définie comme l'absence de friabilité, de sang, d'érosions et d'ulcères de la muqueuse intestinale (4) correspondant à un sous score endoscopique Mayo 0 ou 1 pour la RCH et un score CDEIS <3 dans la maladie de Crohn.

Ainsi prévoir la guérison des muqueuses pendant le traitement biologique avec un biomarqueur précis, rapide et non invasif est actuellement l'un des principaux objectifs des cliniciens .

Plusieurs essais se sont axés sur l'étude des facteurs prédictifs non invasifs de cette cicatrisation muqueuse.

Parmi ces biomarqueurs, la calprotectine fécale, retient l'attention des experts qui s'accordent sur le fait que La calprotectine fécale soit fortement

corrélée à l'activité endoscopique chez les patients atteints de MICI (18,19). Dans des études précédentes, la calprotectine fécale s'est avérée utile pour prédire une rémission clinique soutenue (20) et une cicatrisation muqueuse (21,22) pendant le traitement anti-TNF, en particulier avec l'infleximab et l'adalimumab.

Les données de notre étude confirment cette thèse. Ainsi nos résultats ont démontré une très forte corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse qui été évaluée par le sous score endoscopique de mayo pour la RCH, et le SESCO pour la maladie de crohn. Mieux, l'étude a révélé qu'une valeur de calprotectine fécale inférieur ou égale à 182 $\mu\text{g} / \text{g}$ avait une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 95% pour prédire une cicatrisation muqueuse endoscopique.

Rappelons que notre étude a porté sur une cohorte de 43 patients. La cicatrisation muqueuse a été évaluée à la 54^e semaine et obtenue chez 22 malades soit un taux de 51,20%.

Nos résultats fournissent donc des preuves supplémentaires que la calprotectine fécale est bien corrélée à l'activité endoscopique chez des patients marocains MICI sous biothérapies . Par conséquent, les taux de calprotectine fécale pourraient être utilisés comme marqueur de substitution pour surveiller l'état de la muqueuse ainsi que pour prédire la rémission endoscopique.

Les principales limites de notre étude restent le nombre relativement réduit des patients en comparaison avec les séries occidentales, leurs caractères monocentrique et enfin l'aspect rétrospectif qui pourraient représenter quelques biais à l'étude.

Résumés

Résumé

Titre : corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse endoscopique chez des patients marocains atteints de MICI sous biothérapies

Auteur : SAMY MAINKOUADO MICHAEL

Mots-clés : calprotectine fécale ; Cicatrisation muqueuse ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ;Biothérapies

Méthodes: Etude rétrospective descriptive et analytique menée entre Janvier 2016 et Novembre 2020 au service d'hépatogastroentérologie I, à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Colligeant les patients suivis pour MICI sous anti-TNF alpha. L'endoscopie de suivi et un dosage de calprotectine fécale ont été réalisés à 1an. L'indice de gravité endoscopique de la maladie de Crohn (CDEIS) et le sous score endoscopique de mayo ont été utilisés pour l'évaluation endoscopique des lésions. Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. La cicatrisation muqueuse a été définie dans l'étude par l'absence des ulcérations lors de la coloscopie de contrôle

RÉSULTATS: Un total de 43 patients atteints de MICI (33 patients atteints de la maladie de Crohn et 10 atteints de RCH) a été inclus dans l'étude. Pour les patients atteints de MC, la CF était en corrélation avec CDEIS ($r = -0.815$, $p < 0,001$) et pour les patients atteints de RCH, les taux de calprotectine fécale étaient aussi corrélés au sous score endoscopique de mayo ($r = -0.870$, $p = 0.002$). le meilleur cut-off de La calprotectine pour prédire la rémission endoscopique (CDEIS <3, mayo=0) était de 182ug/g avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 95% (ASC: 0,74) et des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 94,7% et 86,3%.

CONCLUSION: Notre étude montre qu'il existe une très forte corrélation entre le taux de calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse endoscopique chez les patients marocains atteints de MICI sous biothérapie ; et cette corrélation est statistiquement significative.

ملخص

العنوان: الارتباط بين مستوى الكالبروتكتين البرازي وشفاء الغشاء المخاطي بالمنظار في المرضى المغاربة المصابين بمرض التهاب الأمعاء تحت المعالجة الحيوية

المؤلف: سامي مينكوادو مايكل

الكلمات المفتاحية: كالبروتكتين برازي. تندب مخاطي أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة ؛ العلاجات الحيوية

الطرق: دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي أجريت بين يناير 2016 ونوفمبر 2020 في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي 1 ، في مستشفى محمد الخامس العسكري للتعليمات ، وجمع المرضى المتابعين لمرض التهاب الأمعاء على مضاد ألفا عامل نخر الورم. تم إجراء التنظير الداخلي ومقايسة البراز كالبروتكتين في سنة واحدة. تم استخدام مؤشر شدة التنظير الداخلي لمرض كرون (CDEIS) و Mayo Endoscopic Subscore للتقييم بالمنظار للآفات. تم جمع البيانات الديموغرافية والسريرية والبيولوجية من السجلات الطبية للمرضى. تم تعريف التئام الغشاء المخاطي في الدراسة على أنه عدم وجود تقرحات أثناء متابعة تنظير القولون

النتائج: تم تضمين ما مجموعه 43 مريضاً يعانون من مرض التهاب الأمعاء (33 مريضاً يعانون من مرض كرون و 52 مع UC) في الدراسة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من CD، CF المرتبط ب- (r = -0.815، p < 0.001) وللمرضى الذين يعانون من UC ، كانت مستويات الكالبروتكتين البرازية مرتبطة أيضاً بنقاط Mayo الفرعية بالمنظار (r = -0.870، p = 0.002). كان أفضل حد قاطع لكالبروتكتين للتنبؤ بمغفرة التنظير الداخلي (CDEIS > 3 ، مايو = 0) هو 182 ميكروغرام / جم مع حساسية 85.7% وخصوصية 95% (AUC: 0.74) وقيم تنبؤية إيجابية وسلبية تبلغ 94.7% و 86.3% على التوالي.

الخلاصة: تظهر دراستنا أن هناك علاقة قوية للغاية بين مستوى كالبروتكتين البرازي وتندب الغشاء المخاطي بالمنظار في المرضى المغاربة المصابين بمرض التهاب الأمعاء تحت العلاج الحيوي. وهذا الارتباط ذو دلالة إحصائية.

Summary

Title: correlation between the level of fecal calprotectin and endoscopic mucosal healing in Moroccan patients with IBD under biotherapies

Author: SAMY MAINKOUADO MICHAEL

Keywords: fecal calprotectin; Mucous scarring; Chronic inflammatory bowel diseases; Biotherapies

Methods: Descriptive and analytical retrospective study conducted between January 2016 and November 2020 at the hepato-gastroenterology department I, at the Mohamed V Military Hospital of Instruction, Collecting patients followed for IBD on anti-TNF alpha. Follow-up endoscopy and fecal calprotectin assay were performed at 1 year. The Crohn's Disease Endoscopic Severity Index (CDEIS) and the Mayo Endoscopic Subscore were used for the endoscopic assessment of lesions. Demographic, clinical and biological data were collected from patients' medical records. Mucosal healing was defined in the study as the absence of ulcerations during the follow-up colonoscopy

RESULTS: A total of 43 patients with IBD (33 patients with Crohn's disease and 10 with UC) were included in the study. For patients with CD, CF correlated with CDEIS ($r = -0.815$, $p < 0.001$) and for patients with UC, fecal calprotectin levels were also correlated with endoscopic mayo subscore ($r = -0.870$, $p = 0.002$). the best Calprotectin cut-off to predict endoscopic remission (CDEIS < 3 , mayo = 0) was 182ug / g with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 95% (AUC: 0.74) and positive and negative predictive values of 94.7% and 86.3% respectively.

CONCLUSION: Our study shows that there is a very strong correlation between the level of fecal calprotectin and endoscopic mucosal scarring in Moroccan patients with IBD under biotherapy; and this correlation is statistically significant.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Saverymuttu SH, Peters AM, Crofton ME, et al. 111 Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut* 1985; 26:955-60.
3. Schmidt, C. & Stallmach, A. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 51, 127–45 (2005).
4. Kirchgessner, J. et al. Description de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires intestinales (MICI) en France depuis 2009 à partir des données du Sniiram. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 64, S10–S11 (2016).
5. Lopez-Sanroman, A. The Concept of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: Time and Reasons for a Reappraisal. *J. Crohn's Colitis* 10, 3–4 (2016).
6. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019.

7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J* 2015;110(9):1324-38.
8. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). *Gut* 1989 ; 30 :983-9.
9. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2012; 62: 201-8
10. Daperno M, D'Haens G, Van ASSCHE G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic Activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:505-12
11. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
12. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:15-29.

13. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-amino salicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
14. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535–42.
15. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
16. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leukocyte-derived protein (L1). *Scand J Haematol.* 1980;24:393-8.
17. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, et al. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991;20:74-82.
18. Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:678-83.
19. Saverymuttu SH, Peters AM, Crofton ME, et al. ¹¹¹Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut.* 1985;26:955-60.

20. Lasso A, Stotzer PO, Öhman L, et al. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:26–32.
21. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:825–31.
22. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–8.
23. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. 2003; 52: 1587–90.
24. Makharia GK, Ramakrishna BS, Abraham P et al. Survey of inflammatory bowel disease in India. *Indian J. Gastroenterol*. 2012; 31: 299–306.
25. Hassan EA, Ramadan HK, Ismael AA, et al. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:238–45.
26. Solem CA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707–12.
27. Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, et al. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:809–13.

28. Bendixen G, Goltermann N, Jarnum S, Jensen KB, Weeke B, Westergaard H. Immunoglobulin and albumin turnover in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1970;**5**(5):433–441.
29. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease: Adalimumab predictors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2011;**34**(8):911-22.
30. Beigel F, Deml M, Schnitzler F, Breiteneicher S, Göke B, Ochsenkühn T, et al. Rate and Predictors of Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-TNF-Alpha Antibodies. Singh UP, éditeur. *PLoS ONE.* 16 juin 2014;**9**(6):e99293.
31. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis.* oct 2008;**14**(10):1392-8.
32. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;**54**:364–368.
33. Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 1986;**27**:809–813.

34. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;**13**:1929–1936.
35. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;**13**(11):1929–36.
36. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takei D, Inokuchi T, Sugihara Y, Takahara M, Harada K, Okada H, et al. Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol*. 2015;**110**(6):873–80.
37. Jha AK, Chaudhary M, Dayal VM, et al. Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of ulcerative colitis: An unsolved issue? *JGH open* 2018;**2**:207–13.
38. D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;**18**:2218–2224.
39. Kristensen, V., Røseth, A., Ahmad, T., Skar, V., & Moum, B. Fecal Calprotectin: A Reliable Predictor of Mucosal Healing after Treatment for Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–5.

40. Zittan E., Kelly O. B., Kirsch R., Milgrom R., Burns J., Nguyen G.C., Steinhart A. H. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016 ; 22(3), 623–630
41. Mak W. Y., Buisson A., Andersen M. J., Lei D., Pekow J., Cohen R. D., Rubin D. T. (2018). Fecal Calprotectin in Assessing Endoscopic and Histological Remission in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018 ; 63(5), 1294–1301.
42. Bertani L., Blandizzi C., Mumolo M. G., Ceccarelli L., Albano E., Tapete G., Costa F. (2020). Fecal Calprotectin Predicts Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Biological Therapies. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2020 ; 11(5), e00174.