

ANNEE: 2013

THESE N°: 151

**INTERET DE LA CALPROTECTINE FECALE
DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hasna DRISSI

Née le 15 Juin 1987 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – Calprotectine –

Elisa – Endoscopie.

JURY

Mr. A. AOURAGH

PRESIDENT

Professeur de Gastro-entérologie

Mr. B. E. LMIMOUNI

RAPPORTEUR

Professeur de Parasitologie

Mr. A. ZENTAR

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. I. LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT



PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

2.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
3.	Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

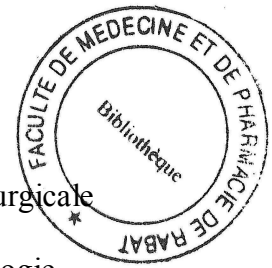
4.	Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
5.	Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
6.	Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
7.	Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

8.	Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
9.	Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

10.	Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
11.	Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
12.	Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
13.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
14.	Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie



Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSALD Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

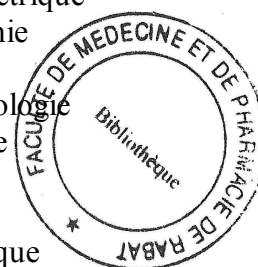
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSODA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie

50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUADA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUDAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

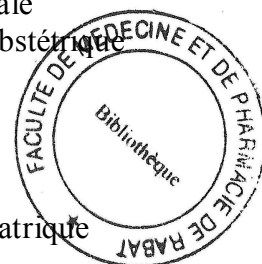
Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAoui Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAoui Abbes
120. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

130. Décembre 1996
131. Pr. AMIL Touriya*
132. Pr. BELKACEM Rachid
133. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
134. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
135. Pr. GAOUZI Ahmed
136. Pr. MAHFOUDI M'barek*
137. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
138. Pr. MOHAMMADI Mohamed
139. Pr. MOULINE Soumaya
140. Pr. OUADGHIRI Mohamed
141. Pr. OUZEDDOUN Naima
142. Pr. ZBIR EL Mehdi*

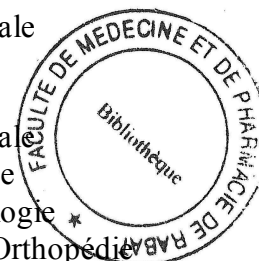
Novembre 1997

143. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
144. Pr. BEN AMAR Abdesselem
145. Pr. BEN SLIMANE Lounis
146. Pr. BIROUK Nazha
147. Pr. CHAOUIR Souad*
148. Pr. DERRAZ Said
149. Pr. ERREIMI Naima
150. Pr. FELLAT Nadia
151. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
152. Pr. HAIMEUR Charki*
153. Pr. KADDOURI Noureddine
154. Pr. KOUTANI Abdellatif
155. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
156. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
157. Pr. NAZI M'barek*
158. Pr. OUAHABI Hamid*
159. Pr. TAOUFIQ Jallal
160. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

161. Pr. AFIFI RAJAA
162. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
163. Pr. ALOUANE Mohammed*
164. Pr. BENOMAR ALI
165. Pr. BOUGTAB Abdesslam
166. Pr. ER RIHANI Hassan
167. Pr. EZZAITOUNI Fatima
168. Pr. LAZRAK Khalid *

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

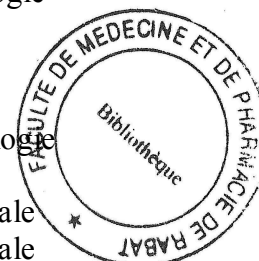
- 169. Pr. BENKIRANE Majid*
- 170. Pr. KHATOURI ALI*
- 171. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

- 172. Pr. ABID Ahmed*
- 173. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 174. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 175. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 176. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 177. Pr. CHAOUI Zineb
- 178. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 179. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 180. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 181. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
- 182. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 183. Pr. HAMMANI Lahcen
- 184. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 185. Pr. ISMAILI Hassane*
- 186. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 187. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 188. Pr. TACHINANTE Rajae
- 189. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

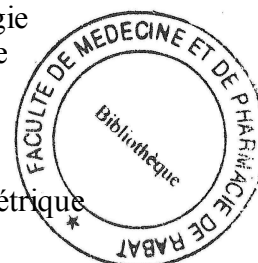
- 190. Pr. AIDI Saadia
- 191. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 192. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 193. Pr. BENAMR Said
- 194. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 195. Pr. CHERTI Mohammed
- 196. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 197. Pr. EL HASSANI Amine
- 198. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 199. Pr. EL KHADER Khalid
- 200. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 201. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 202. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 203. Pr. LAHLOU Abdou
- 204. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 205. Pr. MAHASSINI Najat
- 206. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 207. Pr. NASSIH Mohamed*
- 208. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

209. Pr. ABABOU Adil
210. Pr. BALKHI Hicham*
211. Pr. BELMEKKI Mohammed
212. Pr. BENABDELJLIL Maria
213. Pr. BENAMAR Loubna
214. Pr. BENAMOR Jouda
215. Pr. BENELBARHDADI Imane
216. Pr. BENNANI Rajae
217. Pr. BENOUACHANE Thami
218. Pr. BENYOUSSEF Khalil
219. Pr. BERRADA Rachid
220. Pr. BEZZA Ahmed*
221. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
222. Pr. BOUHOUCHE Rachida
223. Pr. BOUMDIN El Hassane*
224. Pr. CHAT Latifa
225. Pr. CHELLAOUI Mounia
226. Pr. DAALI Mustapha*
227. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
228. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
229. Pr. EL HIJRI Ahmed
230. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
231. Pr. EL MADHI Tarik
232. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
233. Pr. EL OUNANI Mohamed
234. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
235. Pr. ETTAIR Said
236. Pr. GAZZAZ Miloudi*
237. Pr. GOURINDA Hassan
238. Pr. HRORA Abdelmalek
239. Pr. KABBAJ Saad
240. Pr. KABIRI EL Hassane*
241. Pr. LAMRANI Moulay Omar
242. Pr. LEKEHAL Brahim
243. Pr. MAHASSIN Fattouma*
244. Pr. MEDARHRI Jalil
245. Pr. MIKDAME Mohammed*
246. Pr. MOHSINE Raouf
247. Pr. NOUINI Yassine
248. Pr. SABBAH Farid
249. Pr. SEFIANI Yasser
250. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

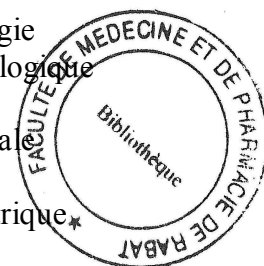
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

- 251. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
- 252. Pr. AMEUR Ahmed *
- 253. Pr. AMRI Rachida
- 254. Pr. AOURARH Aziz*
- 255. Pr. BAMOU Youssef *
- 256. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
- 257. Pr. BENBOUAZZA Karima
- 258. Pr. BENZEKRI Laila
- 259. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
- 260. Pr. BERNOUSSI Zakiya
- 261. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
- 262. Pr. CHOHO Abdelkrim *
- 263. Pr. CHKIRATE Bouchra
- 264. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
- 265. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
- 266. Pr. EL BARNOUSSI Leila
- 267. Pr. EL HAOURI Mohamed *
- 268. Pr. EL MANSARI Omar*
- 269. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 270. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 271. Pr. HADDOUR Leila
- 272. Pr. HAJJI Zakia
- 273. Pr. IKEN Ali
- 274. Pr. ISMAEL Farid
- 275. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
- 276. Pr. KRIOUILE Yamina
- 277. Pr. LAGHMARI Mina
- 278. Pr. MABROUK Hfid*
- 279. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
- 280. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
- 281. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 282. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 283. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 284. Pr. RACHID Khalid *
- 285. Pr. RAISS Mohamed
- 286. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 287. Pr. RHOU Hakima
- 288. Pr. SIAH Samir *
- 289. Pr. THIMOU Amal
- 290. Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique*
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



PROFESSEURS AGREGES :

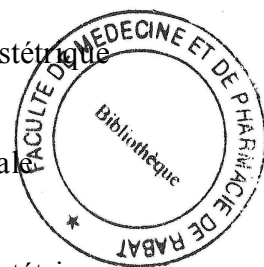
Janvier 2004

291. Pr. ABDELLAH El Hassan
292. Pr. AMRANI Mariam
293. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
294. Pr. BENKIRANE Ahmed*
295. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
296. Pr. BOULAADAS Malik
297. Pr. BOURAZZA Ahmed*
298. Pr. CHAGAR Belkacem*
299. Pr. CHERRADI Nadia
300. Pr. EL FENNI Jamal*
301. Pr. EL HANCHI ZAKI
302. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
303. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
304. Pr. HACHI Hafid
305. Pr. JABOUIRIK Fatima
306. Pr. KARMANE Abdelouahed
307. Pr. KHABOUZE Samira
308. Pr. KHARMAZ Mohamed
309. Pr. LEZREK Mohammed*
310. Pr. MOUGHIL Said
311. Pr. SASSENOU ISMAIL*
312. Pr. TARIB Abdelilah*
313. Pr. TIJAMI Fouad
314. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

315. Pr. ABBASSI Abdellah
316. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
317. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
318. Pr. ALLALI Fadoua
319. Pr. AMAZOUZI Abdellah
320. Pr. AZIZ Nouredine*
321. Pr. BAHIRI Rachid
322. Pr. BARKAT Amina
323. Pr. BENHALIMA Hanane
324. Pr. BENHARBIT Mohamed
325. Pr. BENYASS Aatif
326. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
327. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
328. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
329. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
330. Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

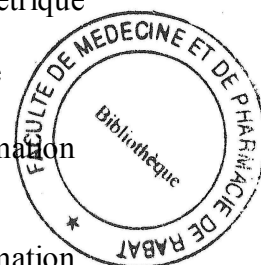
- 331. Pr. HESSISSEN Leila
- 332. Pr. JIDAL Mohamed*
- 333. Pr. KARIM Abdelouahed
- 334. Pr. KENDOUCI Mohamed*
- 335. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 336. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 337. Pr. NIAMANE Radouane*
- 338. Pr. RAGALA Abdelhak
- 339. Pr. SBIHI Souad
- 340. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 341. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

- 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
- 425. Pr. AKJOUJ Said*
- 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
- 428. Pr. BENCHEIKH Razika
- 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
- 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
- 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
- 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
- 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
- 434. Pr. DOGHMI Nawal
- 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
- 436. Pr. FELLAT Itissam
- 437. Pr. FAROUDY Mamoun
- 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
- 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 442. Pr. JROUNDI Laila
- 443. Pr. KARMOUNI Tariq
- 444. Pr. KILI Amina
- 445. Pr. KISRA Hassan
- 446. Pr. KISRA Mounir
- 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
- 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 450. Pr. MANSOURI Hamid*
- 451. Pr. NAZIH Naoual
- 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 453. Pr. SAFI Soumaya*
- 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 455. Pr. SEFIANI Sana

Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique



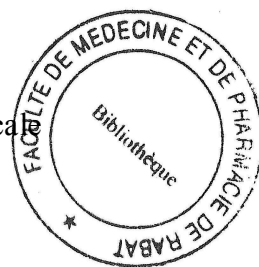
456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458.
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie



497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

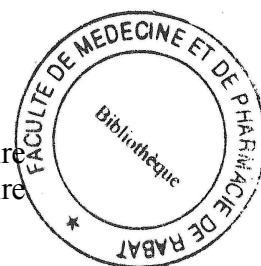
Pr TAHIRI My El Hassan*
 Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie



Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aërotique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie Orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Cardiologie



Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*

Médecine Interne
 Psychiatrie
 Psychiatrie
 Pneumophtisiologie
 Traumatologie Orthopédique



ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biotechnologie
 Biochimie
 Biologie
 Biochimie

20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

*** Enseignants**

DEDICACES

Maman :

Tu nous as tout donné, à nous tes enfants, ta jeunesse, ton amour, ta maturité, toute ta vie peut-être. Tu nous as enseigné la volonté, le courage, la droiture, et le dévouement à sa famille qui allait jusqu'à l'abnégation et au sacrifice de soi, de toute ta personne. Tu as toujours su avoir un sourire, un geste aimable ou une parole douce pour chacun de nous et chaque jour. Tu es le pilier de cette famille.

Je te dédie ce travail et toutes ces longues années d'études de médecine, où tu as toujours été là, à mes côtés, pour me soutenir, toi sans qui, ce travail et cet accomplissement n'auraient pu voir le jour.

Papa :

Tu as toujours su faire face aux tracasseries de l'existence tout en gardant à l'esprit la nécessité de faire partager ces qualités de volonté, de détermination et de motivation à chacun de tes enfants. En complément de toute l'affection que tu m'as portée, ces valeurs m'ont mené jusqu'ici.

Merci de tout cœur de m'avoir transmis le goût des études, l'acharnement au travail, la compassion envers autrui et le dévouement envers sa famille.

Merci pour tous nos moments complices, pour l'oreille attentive que tu es pour moi.

Tu m'as toujours inspirée, et tu continues de le faire.

Avec toute ma gratitude et mon amour, ta fille qui t'aime.

A mes parents que j'aime et que j'admire, pour le modèle de réussite qu'ils sont pour moi.

Ce que je suis, je vous le dois. Merci.

Omar :

A celui dont l'optimisme et la stabilité m'apportent énormément et m'aident à avancer.

A celui dont la science et la philosophie de la vie, sont d'une aide précieuse.

Merci pour la finesse de ton jugement, pour ta discrétion, pour ta foi en moi, mais surtout merci pour ton humour subtil qui sait me redonner le sourire même dans les moments les plus difficiles.

Pour tous ces bons moment passés ensemble et à ceux à venir.

Kenza :

Plus que quiconque, tu sais combien les marches qui menèrent à l'aboutissement de ces études et de ce travail furent difficiles. Ton soutien, ta patience et ton amour n'ont jamais failli.

Ensemble nous avons franchi tant d'étapes. A nos souvenirs, à tous ces moments passés ensembles qui restent inégalables, à notre complicité et à nos innombrables fous rires.

Tellement semblables mais si différentes, tu es ma meilleure amie, ma confidente, mon modèle.

Source inépuisable d'apprentissage au quotidien, les moments difficiles passés ensemble ont sans aucun doute contribué à faire de moi un meilleur médecin. Ton courage est pour moi une leçon de vie.

Merci à celle qui a toujours cru en moi.

Merci à celle qui a toujours su me motiver lorsque le courage me manquait.

Permets-moi de t'offrir ce travail en gage de tout ce que nous avons encore à construire.

Grand-mère :

Tes prières et tes encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.

Merci pour tous ces moments passés ensemble, pour nos discussions nocturnes, merci de me conter avec autant de fougue tes aventures de jeunesse, mais surtout merci de m'avoir transmis ces gènes de femme battante, de caractère sachant si bien allier douceur et fermeté.

En espérant que tu sois fière de ta petite-fille.

Famille : tantes, oncles et cousins

Merci pour votre présence inconditionnelle à chaque moment de ma vie, votre soutien sans faille et votre amour. Vos encouragements répétés durant toute cette grande et longue aventure m'ont permis de l'accomplir entièrement.

Spéciale mention pour mes cousins et cousines avec qui le rire et la bonne humeur sont toujours au rendez-vous.

A la mémoire de mon Grand père paternel:

Ton absence se fait cruellement sentir, surtout en cette étape importante de ma vie.

Je t'espère fier de moi.

Je pense fort à toi.

A la mémoire de mes Grands parents :

Que j'aurais aimé avoir à mes côtés ce jour.

À l'ensemble de la famille, qui contribue à mon équilibre et qui permet de se rappeler ce qu'est l'essentiel dans la vie.

A mes amis :

✓ Faiza

Pour ton amitié profonde et ton soutien infaillible dans les nombreux moments difficiles et heureux que j'ai pu traverser.

Pour ta douceur et tes encouragements.

Pour le chemin déjà parcouru à tes côtés, ton écoute, ta tendresse. Sans toi, je ne serais sans doute pas la personne que je suis aujourd'hui.

Tu as toujours su avoir une oreille attentive à mes doutes et mes angoisses.

Merci d'être mon amie, ma sœur.

✓ Fatima, Salma et Narjis

Nous avons traversé beaucoup d'épreuves ensemble, mais nous y sommes arrivés.

Je nous vois grandir, murir, douter, reculer puis au final avancer vers la même direction confirmant ainsi ce lien si fort qui nous uni.

Pour votre soutien immanquable, pour votre motivation, votre accompagnement tout au long de mon cursus.

Nous sommes aujourd'hui une seule et même famille.

Sans vous tout aurait été différent.

Merci d'exister.

✓ **Souhail DAHRAOUI, Faycal RIFKI, Reda ZRARQUI, Rabii EL ANDALOUSSI, Kenza DAFIR, Nadia CHARAF, Mehdi EL AISSATE, Ismail EL JAZOULI :**

Nous avons vécu de très belles années d'externat. Les souvenirs qui y sont attachés sont à jamais gravés dans ma mémoire.

En souvenir donc de ces longues années de médecine, sur les bancs de la faculté, trainant nos jeunes sabots d'externes dans les couloirs des hôpitaux, puis des longues nuits de garde sans sommeil.

En souvenir de ces années valeureuses.

Sans vous ces années d'études auraient été bien fades.

Pour ce que vous êtes plus ou moins, parfois moins, souvent plus.

✓ **Fahd Fakir :**

Je te remercie pour ton soutien, ta présence et pour tous les bons moments passés ensemble.

La spontanéité de tes paroles, de tes gestes confirment encore et toujours la grandeur de ton cœur.

Pour tous ces petits moments de joie qui me transportent loin, très loin du travail.

Un jour on se dira qu'on a ri, qu'on a beaucoup ri, qu'on a tellement ri, et on en rira.

Tu es plus qu'un ami. Tu fais désormais parti de ma famille

À tous mes ami(e)s, sans lequel(le)s la vie n'aurait pas la même saveur

A tous ceux que j'aurais oublié.

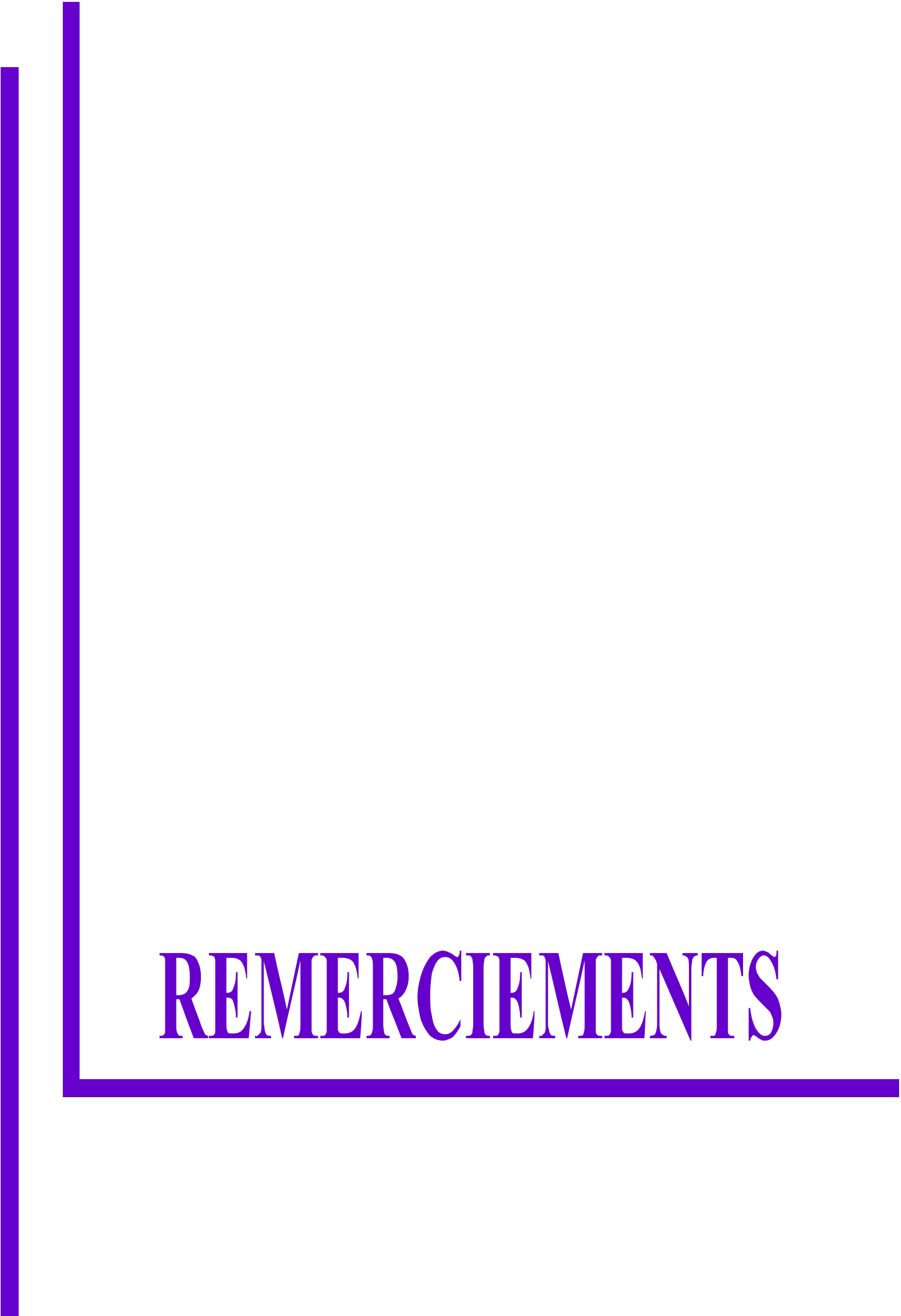
**A tous ceux et celles qui ont jalonné ma route,
qu'ils se reconnaissent dans ces quelques lignes.**

Merci à vous tous d'exister ; quel que soit l'échange que nous ayons eu, regard, sourire, parole, ou davantage ; vous êtes tous concernés. Notre rencontre fut, même si d'apparence insignifiante, peut-être à l'origine de mes pensées, paroles et actes d'aujourd'hui. Livre ouvert sur le Monde et la Connaissance, par vos reflets vous m'avez éclairé sur moi-même.

Il n'est guère utile que je vous nomme ; mais sachez que je vous dois d'être ce que je suis et que cette raison là suffit pour que je vous témoigne toute ma reconnaissance.

Enfin, merci à tous les patients qui m'ont été confié au cours de ma formation, qui par une poignée de main, une lettre, un appel et même une bise m'ont témoigné leur reconnaissance et me confortent dans l'idée que je fais l'un des plus beaux métiers du monde.

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours. Louis Pasteur

A thick, vibrant purple L-shaped line that starts from the top left, runs vertically down the left side, and then turns 90 degrees to run horizontally across the bottom of the page, framing the text.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. AOURAGH

Professeur de Gastro-entérologie

Très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse, je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide précieuse à la préparation et à la réalisation de ce travail.

Votre grande conscience professionnelle, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines, unanimement reconnues ne peuvent que susciter mon admiration et mon respect.

Ces quelques lignes ne sauraient refléter pleinement ma gratitude, mais me permettent cependant d'exprimer ma profonde estime et ma sincère admiration pour votre personne.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,

Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

C'est pour moi un grand honneur que vous ayez bien voulu diriger ce travail et je vous en suis profondément reconnaissante.

Vous n'avez ménagé, ni votre peine, ni votre temps pour me permettre de mener à bien ce projet de thèse, qui sans la clarté et la richesse de vos connaissances n'aurait certainement pas abouti.

Je vous suis grandement redevable pour l'accueil inégalé que vous m'avez toujours réservé, votre aide et vos conseils avisés toujours donnés avec grande amabilité. L'extrême disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard, malgré votre emploi du temps très chargé, a forcé mon admiration. Je vous en remercie très sincèrement.

Votre implication et votre compétence en la matière, ont permis l'initiation du dosage de la calprotectine fécale et son développement au Maroc.

Je suis fière d'avoir été votre élève et essaierai de suivre votre exemple, en m'imprégnant de cet esprit dynamique et innovateur, combattant les idées reçues, afin de faire évoluer du mieux que je pourrai la médecine. Ainsi, je m'efforcerai tout au long de ma carrière de rester digne de la confiance que vous m'avez accordée.

Qu'il me soit permis, cher maitre, de vous exprimer ma profonde estime et ma sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Aziz ZENTAR

Professeur de Chirurgie générale

Malgré les multiples obligations qui sont les vôtres, vous avez généreusement accepté de faire parti de mon jury et de juger ce travail.

Votre présence est pour moi, l'occasion de vous exprimer mon admiration pour votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques inégalables.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le professeur I. LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie

Vous avez accepté simplement et spontanément de juger ce travail. Qu'il me soit permis de vous exprimer ma reconnaissance et mon profond respect.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que je serai heureuse de suivre.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et ma haute considération.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le professeur M RABHI

Professeur de médecine interne

Votre conscience professionnelle et votre dévouement auprès des patients m'ont grandement inspirée et marquée durant mon passage au service de médecine A à l'hôpital militaire.

L'acuité de vos connaissances, alliée à la rigueur scientifique et clinique n'ont jamais occulté votre sympathie et compassion auprès des patients. Vos interventions sont toujours marquées d'une sagesse et d'une humilité rare. L'apprentissage de la médecine clinique à votre contact m'a rappelé les motivations profondes pour lesquelles j'avais choisi la filière médicale.

Veillez trouver en ces quelques mots ma gratitude profonde. Puisse toute votre personne et votre pratique médicale inspirer de nombreuses générations d'externes à venir, comme ce fut le cas pour moi-même.

Que ce travail soit le gage de ma respectueuse considération.



SOMMAIRE

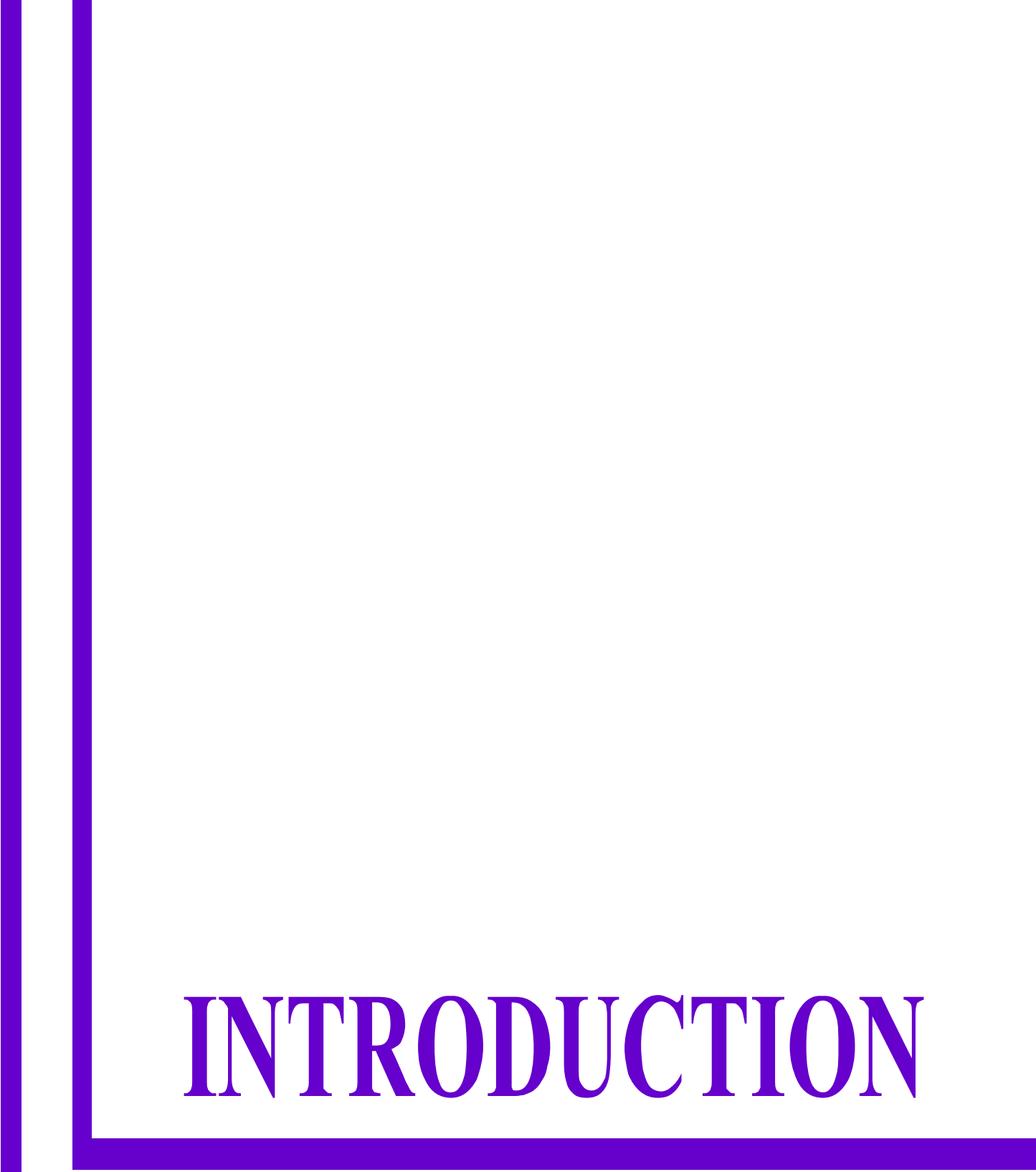
I. INTRODUCTION	2
II. MATERIELS ET METHODES	6
II.1 Type, lieu et période de l'étude	6
II.2 Méthodologie proprement dite	6
II.3 Analyse statistique	7
III. RESULTATS	9
III.1 Etude descriptive de la population de l'étude	9
III.2 Etude analytique :	15
IV. DISCUSSION	17
IV.1 Définition et généralités	17
IV.2 Epidémiologie	18
IV.3 Physiopathologie	21
1-Facteurs immunologiques	21
2-Facteurs génétiques.....	24
3- Facteurs environnementaux	26
IV.4 Diagnostic des MICI	28
1- Manifestations cliniques.....	29
1-1 Manifestations digestives	29
1-2 Manifestations extra-digestives	32
1-3 Evolution et Complications :	37
2- Examens complémentaires.....	40
2-1 Examens biologiques et sérologiques.....	40
2.2 Les marqueurs fécaux	41
a- La calprotectinefécale.....	41

b-Les autres marqueurs fécaux.....	57
2-3 Examens endoscopiques.....	57
a-Topographie des lésions.....	59
b-Aspects macroscopique des lésions.....	59
c- Anatomopathologie.....	64
2-4 Examens radiologiques.....	66
3- Diagnostic de sévérité	71
3-1 Critères de truelove et Witt	72
3-2Score de Lichtiger :.....	73
3-3 Indice de Best ou CDAI :	74
3-4 Score de Harvey Bradshaw :.....	75
IV.5 Diagnostic différentiel :	76
IV.6 Discussion des résultats de l'étude :.....	79
 RECOMMANDATIONS	 85
CONCLUSION	88
ANNEXE	90
RESUME	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	108

TABLE DES ABREVIATIONS

TABLE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène
ANCA	: Anticorps cytoplasmique anti-neutrophiles
ASCA	:Anticorps anti-saccharomyces cerevisiae
CARD	: Caspase-recruitment domain
CDAI	: Crohn's disease activity index
CF	: Calprotectine fécale
CRP	: Protéine C réactive
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
HB	: Harvey Bradshaw
Hb	: Hémoglobine
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique.
MED	: Manifestations extra digestives
MC	: Maladies de Crohn.
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PQ	: Plaquette
RCH	: Rectocolite hémorragique
Se	: Sensibilité
Sp	: Spécificité
TDM	: Tomodensitométrie
TFI	: Troubles fonctionnels de l'intestin
TI	: Tuberculose intestinale
VPP	: Valeur prédictive positive
VS	: Vitesse de sédimentation

A thick purple L-shaped line is positioned on the left side of the page. It consists of a vertical line segment extending from the top to the middle of the page, and a horizontal line segment extending from the vertical line to the right edge of the page.

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées. Ce sont des affections inflammatoires chroniques du tube digestif qui posent par leur chronicité et leur évolution imprévisible des difficultés dans la prise en charge thérapeutique. Après plus de cinquante années de recherche, elles restent des affections complexes dont l'évolution est marquée par l'alternance de poussées cliniques et de rémissions, et émaillée de complications.

L'incidence de ces affections graves est globalement en augmentation au sein de la population, elles touchent généralement les sujets jeunes, elles peuvent être très graves et particulièrement invalidantes. Le retard diagnostique est fréquent, plus particulièrement dans la MC avec le manque de spécificité des symptômes (asthénie, douleurs abdominales, modification du transit...). Au stade «compliqué», la sémiologie est en général plus bruyante.

L'inflammation s'organise d'abord localement au niveau pariétal digestif, puis sur le plan biologique, puis de façon systémique avec la traduction clinique.

Il est indispensable d'intervenir dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique le plus précocement possible. En pratique quotidienne, on doit privilégier les marqueurs non invasifs ; les indices d'évolutivité cliniques ont donc un grand intérêt. Cependant, les scores de Harvey Bradshaw dans la MC ou de Lichtiger dans la RCH apprécient subjectivement la rémission ou la gravité d'une poussée ; ils sont potentiellement biaisés par la minimisation (plus ou moins volontaire) de la symptomatologie des patients.

La clinique et la biologie ne sont pas les seuls instruments permettant de juger de l'activité de la maladie. L'endoscopie est un outil majeur pour l'évaluation de l'activité de la maladie. En effet la coloscopie occupe une grande place dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. Des scores permettent d'évaluer la sévérité des lésions endoscopiques. Mais cette dernière reste une technique invasive, couteuse et mal tolérée.

Aussi, est-il indispensable de pouvoir recourir à des indices fiables, qui idéalement, doivent être sensibles et spécifiques, reproductibles, et non invasifs.

Il semblait donc important de trouver des alternatives à la coloscopie. La biologie « classique » étant peu spécifique, dominée par le syndrome inflammatoire voire l'anémie ferriprive ; l'intérêt s'est donc naturellement tourné vers l'étude de marqueurs fécaux tels que la calprotectine fécale.

Cette protéine sécrétée dans des proportions variables au cours de la vie, est un excellent reflet de l'inflammation pariétale digestive. C'est dans l'hypothèse qu'elle pourrait précéder la traduction biologique et clinique de l'inflammation intestinale que ce travail a été envisagé.

L'objectif de cette étude préliminaire est de déterminer l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale au cours des MICI, nous allons également faire le point sur ces pathologies aussi bien sur le plan clinique que diagnostique.

Ce travail se divise en quatre parties :

- Une première partie portera sur l'analyse des résultats du dosage de la calprotectine chez des patients suivis pour MICI, pris en charge à l'Hôpital d'Instruction Militaire Mohamed V.
- La seconde partie fera le point sur les MICI aussi bien sur le plan physiopathologique, clinique que paraclinique.
- La troisième partie s'intéressera à la calprotectine fécale et aux différentes études publiées dans la littérature concernant son utilisation en pratique quotidienne.
- La dernière partie comparera nos résultats à ceux de la littérature et tentera d'établir des recommandations utiles en consultation.

MATERIEL ET METHODES

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective et contrôlée réalisée au service de Gastroentérologie clinique et de Parasitologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 10 mois allant de Juin 2012 à Mars 2013. Tous les patients inclus sont suivis pour MICI confirmée. Le groupe contrôle est constitué de patients témoins sains.

II.2 Méthodologie proprement dite

- Diagnostic de MICI: Le diagnostic a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques avec analyse anatomopathologique. Des scores d'évolutivité ont été utilisés pour définir le type de poussée.

Un score de Harvey Bradshaw $>$ ou $=$ à 5 définit une poussée de MC. Un score de Lichtiger $>$ ou $=$ à 10 définit une poussée de RCH. Des paramètres biologiques ont également été relevés : la NFS (hémoglobine et plaquettes), la VS et la CRP.

- Critères de récupération des selles : Les selles sont émises loin de toute thérapeutique pouvant gêner l'analyse (laxatifs comme l'huile de paraffine) et en dehors de tout examen radiologique utilisant un produit de contraste. Les échantillons de selle sont recueillis dans des tubes propres, sans adjonction de produits chimiques ou biologiques, et conservés à -20°C pour une analyse différée dans le temps. Les extraits sont stables pendant 4 mois.

- Dosage de la calprotectine par méthode ELISA : L'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique reposant sur une réaction immuno-enzymatique sur support solide, utilisant des anticorps monoclonaux pour plus de spécificité. C'est une réaction permettant la détection de la présence d'antigènes ou d'anticorps dans un échantillon. Les anticorps de la calprotectine sont utilisés dans un procédé de type sandwich. Les anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes de la calprotectine humaine sont appliqués à la surface des puits de la plaque de microtitration. Une suspension de l'échantillon de selle destinée au test est introduite à la pipette dans les puits de la plaque de microtitration et incubée. Après une phase de lavage, suit une seconde phase d'incubation avec un anticorps monoclonal qui est conjugué avec de la peroxydase. En présence de calprotectine, un complexe sandwich est formé, constitué d'Ac fixés, de calprotectine et d'Ac conjugués. Après l'addition du substrat, les enzymes fixées changent de couleur par rapport à la solution incolore précédente, virant au bleu si le test est positif. L'absorbance est proportionnelle à la concentration de la calprotectine présente dans l'échantillon. Pour une valeur seuil de plus de 50 mg/kg de selles, le résultat doit être considéré comme positif. Si les résultats se situent en dessous de la valeur seuil, les échantillons doivent être considérés comme négatifs. Ce dosage est effectué sur l'automate Evolis de BioRad® (Procédures voir annexe).

II.3 Analyse statistique

Les données sont saisies sur le logiciel SPSS version 18.0. Des statistiques descriptives ont été réalisées. Les variables qualitatives sont analysées en utilisant le test chi2 et les variables quantitatives par le test anova. Une valeur de $p < 0,05$ est retenue pour la significativité statistique.

RESULTATS

III. RESULTATS

III.1 Etude descriptive de la population de l'étude

Durant de la période de l'étude nous avons inclus 13 patients avec MICI et 6 patients témoins sains. L'âge moyen de l'ensemble de nos patients est de $26,79 \pm 4,44$ ans [19 – 37]. Le sex-ratio H/F est de 1,71.

Pour le groupe MICI, il se compose de 9 MC et 4 RCH. Dans le groupe MC, la moyenne d'âge est de $26,44 \pm 3,84$ ans [21- 34] et le sex-ratio H/F de 3,5. Dans le groupe RCH, la moyenne d'âge est $28,25 \pm 3,5$ ans [24 - 32], le sexe ratio H/F est de 1.

Pour le groupe témoin, la moyenne d'âge est de $26,33 \pm 6,15$ ans [19- 37], le sexe ratio H/F est de 1.

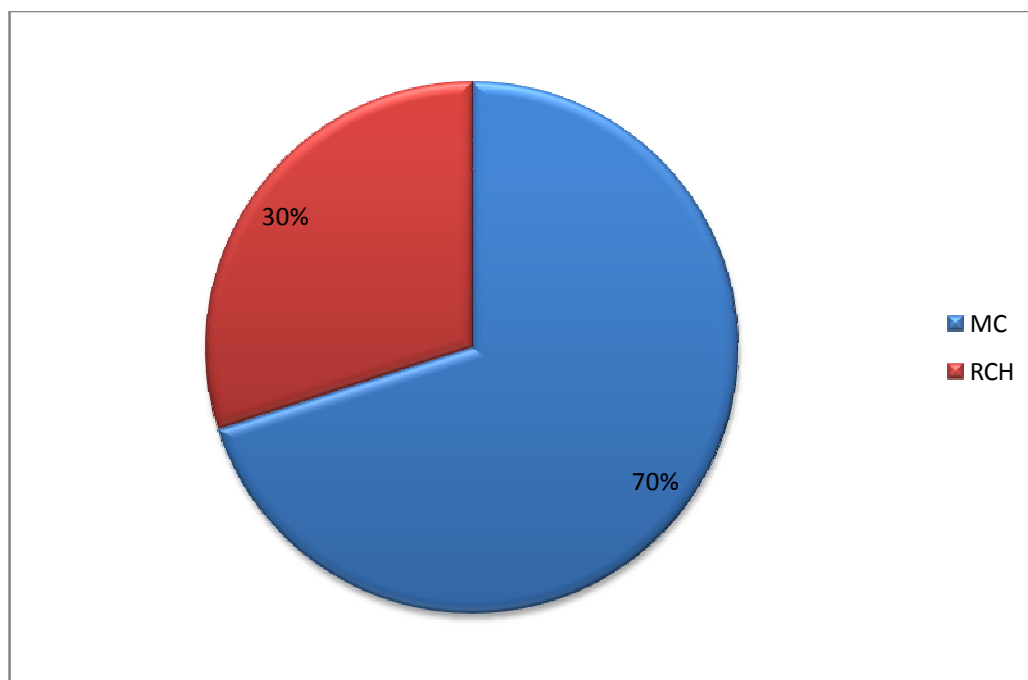


Figure 1 : Répartition MC et RCH dans le groupe MICI

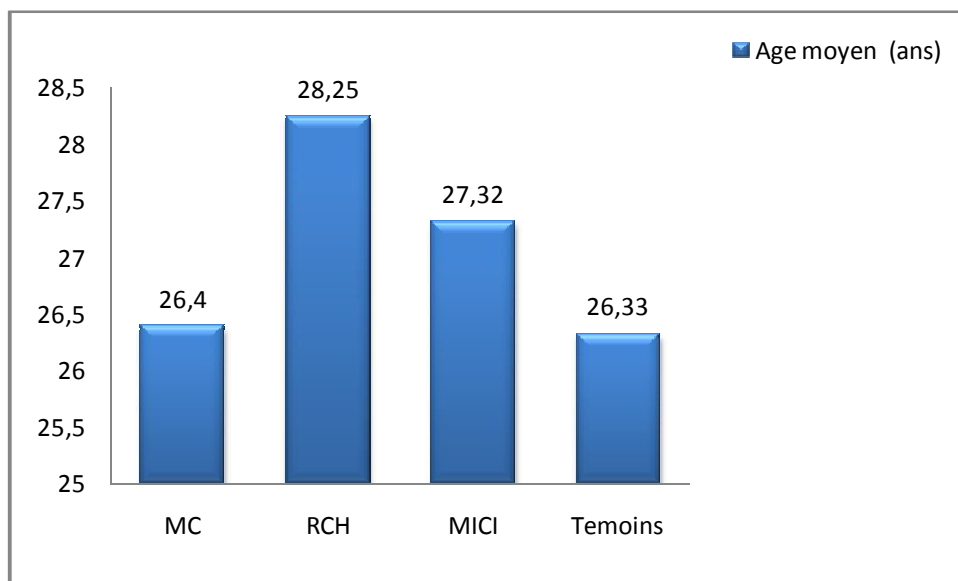


Figure 2 : L'âge moyen (ans) dans les différents groupes

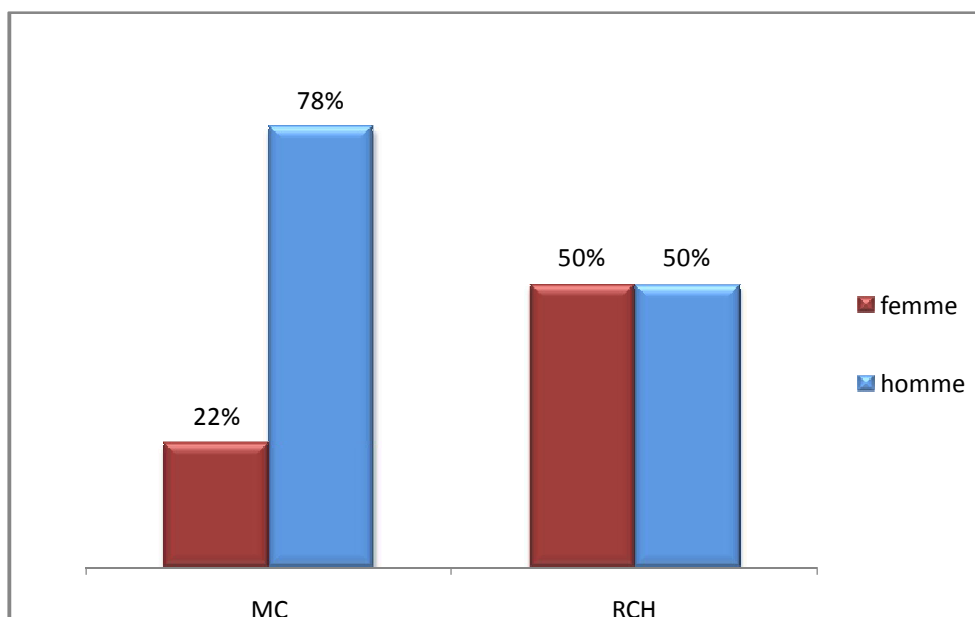


Figure 3 : La répartition selon le sexe au sein du groupe MICI

La calprotectine moyenne dans nos 2 groupes est de $1193 \pm 959,97 \mu\text{g/g}$ [13 - 2700], les valeurs médianes de la CRP et la VS sont respectivement de 5 mg/l [6 - 45,5] et de 6 mm [2 - 135]. Le taux moyen d'hémoglobine est de $12,42 \pm 1,85 \text{ g/dl}$ [9 - 15,3], celui des plaquettes est de $332000 \pm 150621/\text{mm}^3$ [155000 - 595000].

Dans le groupe MC, le score moyen de Harvey Bradshaw est de $9,6 \pm 3,9$ [6 - 18]. La calprotectine fécale moyenne est de $1644,4 \pm 638,6 \mu\text{g/g}$ [252 - 2309]. Concernant les paramètres biologiques, la CRP moyenne est de $18,9 \pm 14,6 \text{ mg/l}$ [1,6 - 45,5] et la VS moyenne est de $61,3 \pm 46,1 \text{ mm}$ [4 - 135]. Le taux moyen des plaquettes est de $423222 \pm 153938/\text{mm}^3$ [155000 - 595000], et celui de l'hémoglobine est de $12,6 \pm 2,2 \text{ g/dl}$ [9 - 15,3].

Dans le groupe RCH, le score moyen de Lichtiger est de $11 \pm 2,7$ [9- 15]. La calprotectine fécale moyenne est de $1941,2 \pm 569,7 \mu\text{g/g}$ [1327 - 2700]. Concernant les paramètres biologiques, la CRP moyenne est de $3,3 \pm 2,6$ [0,6 - 6,2] et la VS moyenne de $4,7 \pm 2,2 \text{ mm}$ à la première heure [2 - 7]. Le taux moyen des plaquettes est de $247000 \pm 89215/\text{mm}^3$ [170000 - 375000], celui de l'hémoglobine est de $11,07 \pm 1,8 \text{ g/dl}$ [9,1 - 13].

Dans le groupe témoin, la calprotectine fécale moyenne est de $18,4 \pm 5,3 \mu\text{g/g}$ [13 - 26]. Les taux moyens de la CRP et la VS sont respectivement de $2,9 \pm 1,08 \text{ mg/l}$ [1,6 - 4], et de $3,5 \pm 1,37$ [2 - 5]. Les taux moyens des plaquettes et de l'hémoglobine sont respectivement de $251833 \pm 102521/\text{mm}^3$ [155000 - 400000] et de $12,9 \pm 0,7 \text{ g/dl}$ [12 - 14].

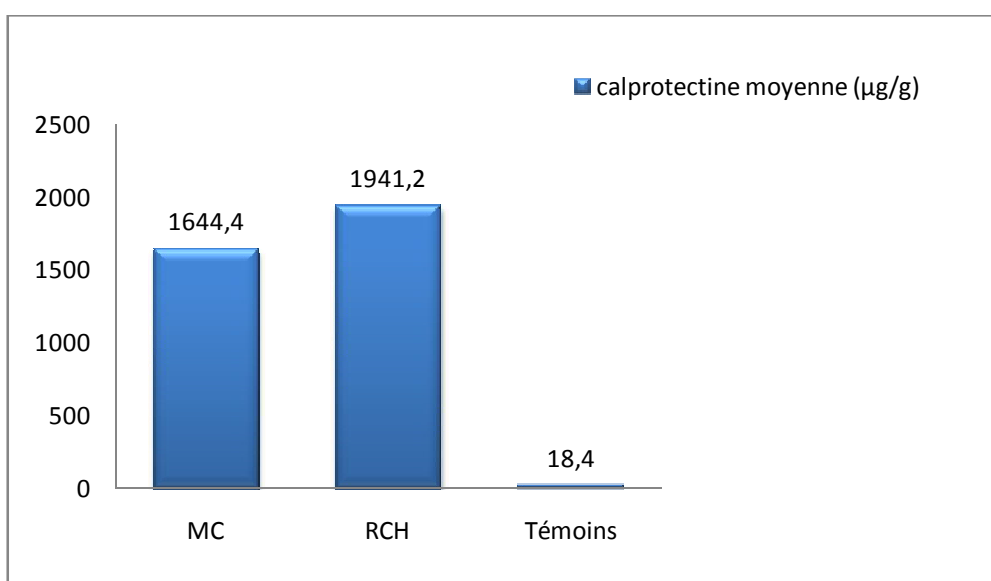


Figure 4: Calprotectine fécale moyenne (μg/g) dans les différents groupes

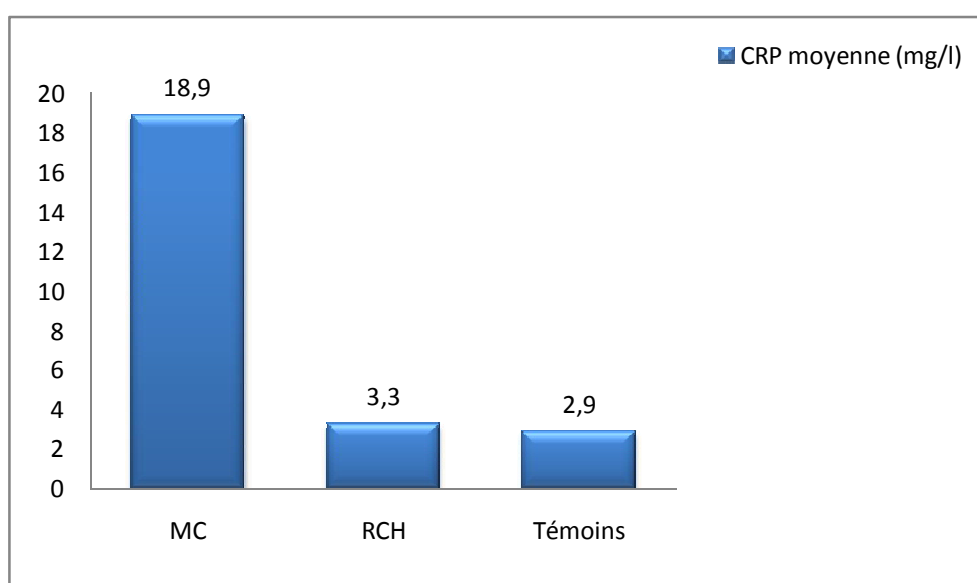


Figure 5 : CRP moyenne (mg/l) dans les différents groupes.

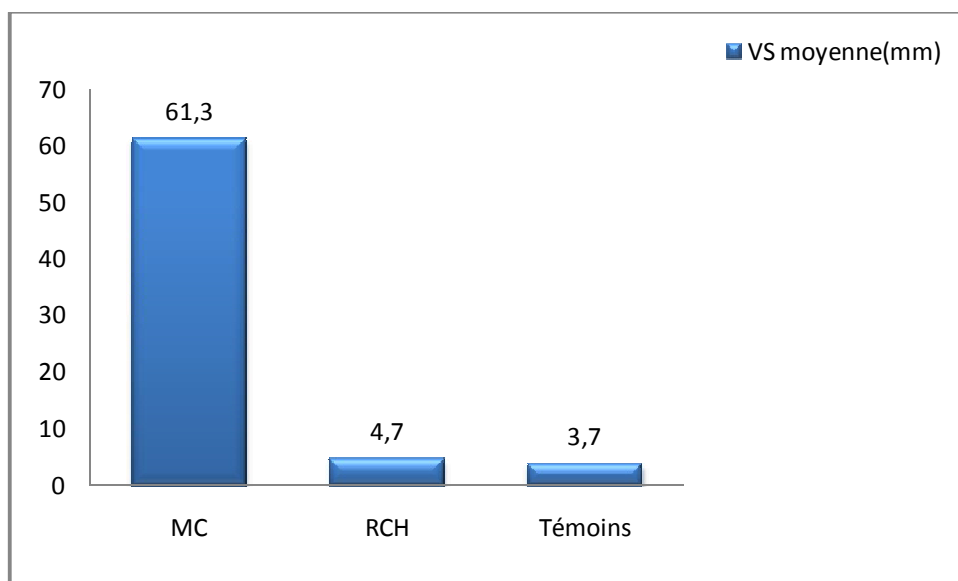


Figure 6 : VS moyenne (mm) dans les différents groupes

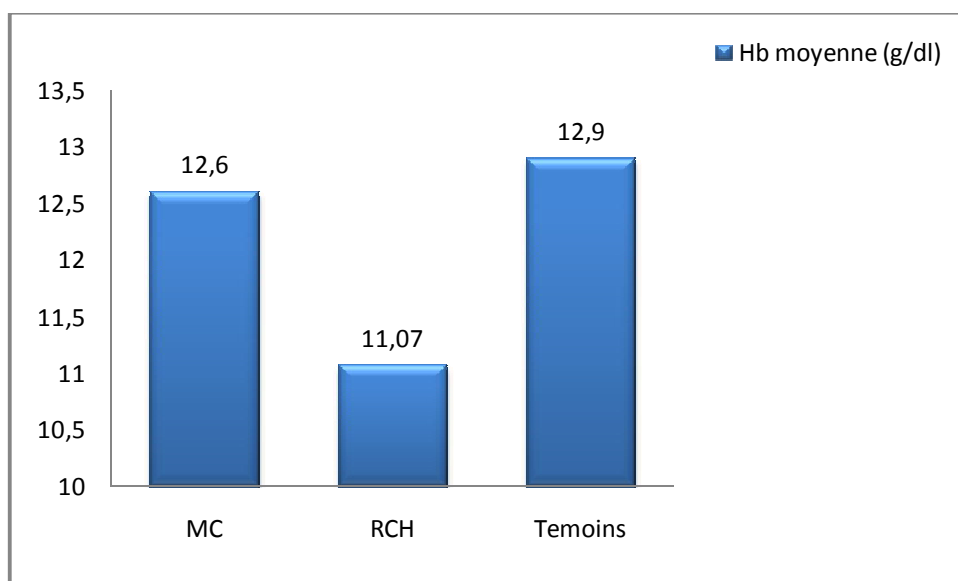


Figure 7 : Hémoglobine moyenne (g/dl) dans les différents groupes

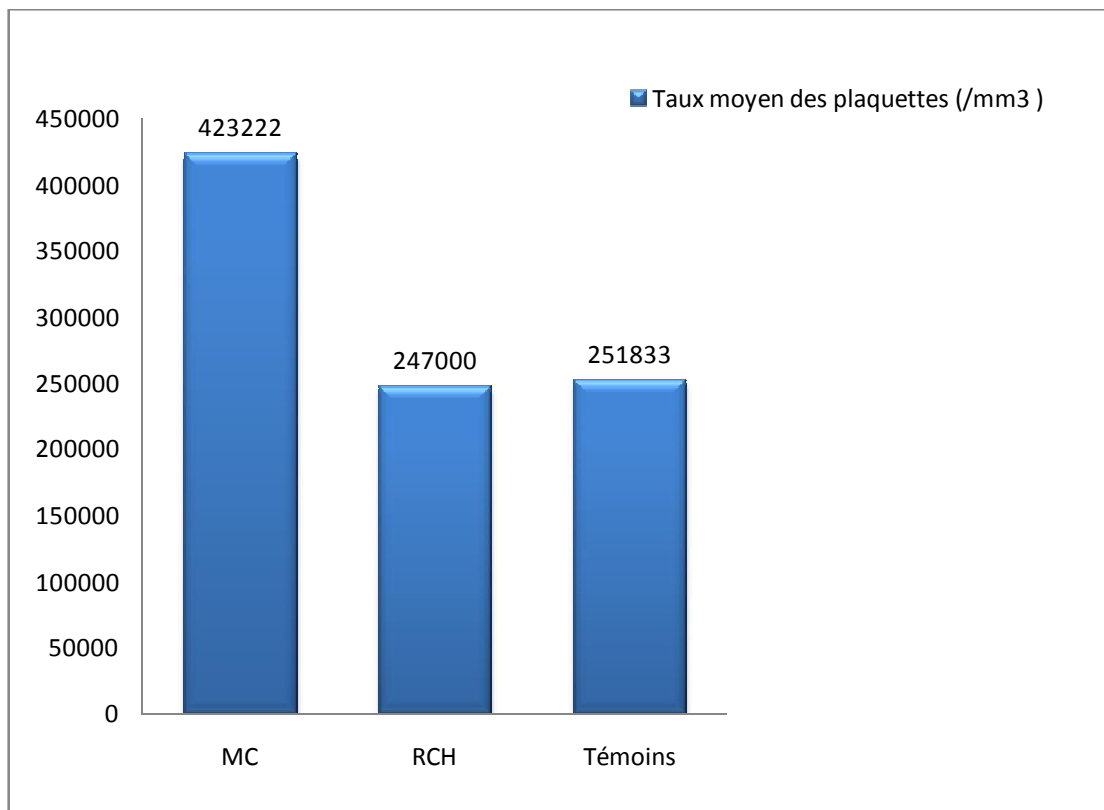


Figure 8 : Taux moyen des plaquettes (/mm³) dans les différents groupe

III.2 Etude analytique :

Tableau 1 : Facteurs incriminés dans la genèse des MICI

	Témoins	RCH	MC	<i>p</i>
Age (ans)	26,33 ± 6,15	28,25 ± 3,5	26,4 ± 3,8	0,780
Sexe ratio H/F	1	1	3,5	0,456
VS (mm)	3,5 ± 1,37	4,75 ± 2,2	61,3 ± 46,1	0,006
CRP (mg/l)	2,9 ± 1,08	3,3 ± 2,6	18,9 ± 14,6	0,016
Hb (g/dl)	12,9 ± 0,7	11,07 ± 1,8	12,6 ± 2,2	0,262
PQ (/mm ³)	251833 ± 102521	247000 ± 89215	423222 ± 153938	0,032
Calprotectine (µg/g)	18,4 ± 5,3	1941,2 ± 569,7	1644,4 ± 638,	0,0001

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

IV.1 Définition et généralités

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la colite indéterminée. Elles se caractérisent par des lésions inflammatoires chroniques ou récidivantes de la paroi du tube digestif.

L'hypothèse étiologique actuelle est qu'il s'agit de maladies multifactorielles complexes, qui surviennent chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis de la microflore intestinale survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux. ^[4,5]

Le diagnostic des MICI est souvent difficile ^[6,7] car il faut tout d'abord les distinguer des autres pathologies digestives qu'elles soient infectieuses ou non. Les MICI évoluent par poussées de durée et de fréquence variables, alternant avec des phases de rémission plus ou moins longues en fonction des patients.

La maladie de Crohn peut atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Elle touche de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif. Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée, puis le côlon et l'iléon-côlon. A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3%) ^[8]. L'apparition des lésions et leur progression peuvent conduire au

développement de complications sténosantes et/ou fistulisantes. Ces complications peuvent déjà être présentes au moment du diagnostic mais se développent habituellement avec le temps ^[9].

La rectocolite hémorragique atteint la muqueuse colique de façon continue, sans intervalle de zones saines à partir du rectum jusqu'à une hauteur variable : de la proctite (seul le rectum est touché) à la pancolite (atteinte de l'ensemble du rectum et du côlon) sans atteinte de l'anus. Ces principales complications sont la colite aiguë grave, l'hémorragie massive, la colectasie, la perforation et la cancérisation colique. ^[9,10]

IV.2 Epidémiologie

Dans le monde la répartition des MICI est inégale, l'incidence et la prévalence des MICI varient considérablement selon la localisation géographique.

Un gradient nord/sud existe pour les MICI avec des régions de forte incidence, qui sont l'Europe du nord, le Royaume-Uni et l'Amérique du nord. La prévalence des MICI reste beaucoup plus faible dans les pays en voie de développement mais leur incidence augmente très fortement. Cette répartition géographique laisse supposer un lien entre ces pathologies et le mode de vie des patients. ^[2-4]

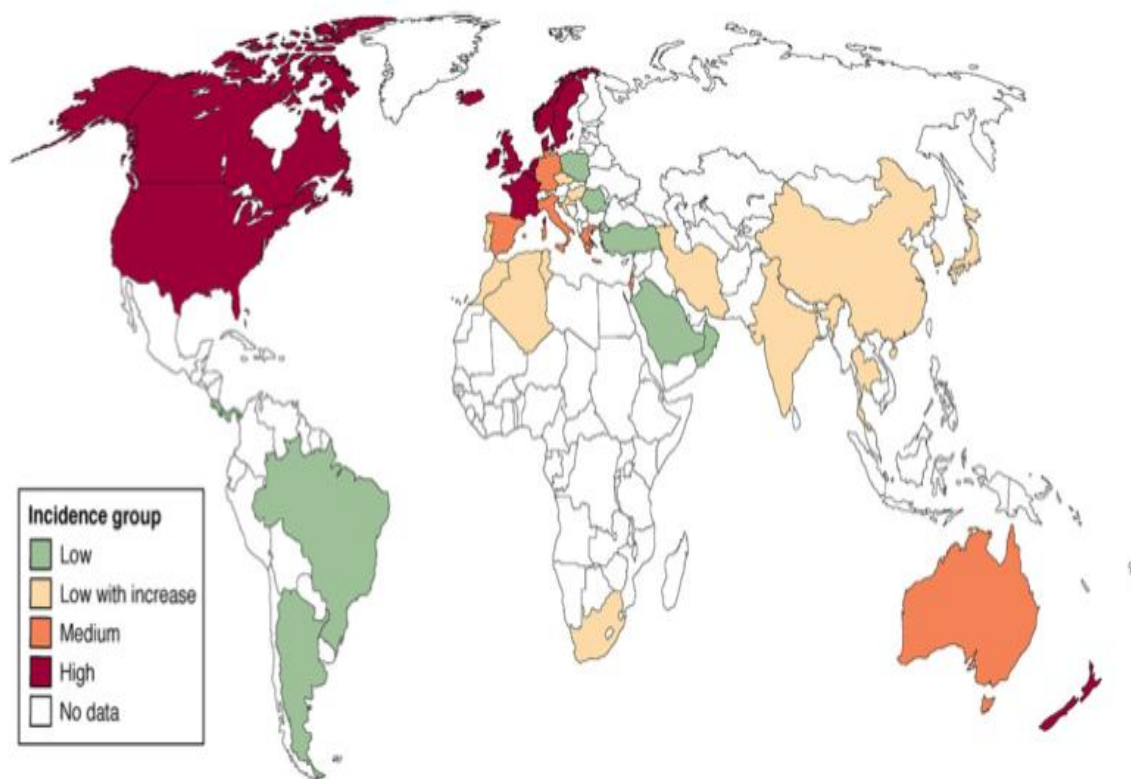


Figure 9 : Carte globale de la prévalence des MICI dans le monde ^[2]

Les MICI touchent généralement les sujets jeunes. Le pic de fréquence se situe entre 20 et 29 ans pour la MC et entre 30 et 40 ans pour la RCH. Certaines études ont rapporté qu'un deuxième pic se produit à 60 à 70 ans, mais cette observation n'a pas été confirmée. Dans 10 à 15% des cas, les MICI apparaissent chez l'enfant, le plus souvent après l'âge de 10 ans. Cependant ces affections peuvent se manifester à tous les âges. ^[2]

Conformément aux données de la littérature, le ratio MC/RCH est largement supérieur à 1 ; on retrouve aussi fréquemment la notion d'antécédent familial et classiquement le retard au diagnostic qui est plus important dans la MC.

Elles affectent les deux sexes, mais la MC est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sex-ratio de 1,3. Alors que la RCH est plus fréquente chez l'homme avec un sex-ratio de 0,8. Mais il faut savoir que la distribution de la MC et de la RCH chez les enfants est opposée à l'adulte, il y'a une prédominance de la MC chez les garçons. ^[2-11]

Au Maroc, l'épidémiologie des MICI est mal connue en raison de nombreuses difficultés :

- Un diagnostic difficile basé sur des critères non spécifiques.
- L'absence de système de sécurité sociale.
- L'absence d'un registre national des MICI.

Le Maroc peut être considéré comme un pays de faible incidence bien qu'on ne dispose pas de statistiques globales à l'heure actuelle. ^[12, 108]

IV.3 Physiopathologie

La physiopathologie des MICI est encore mal connue malgré le fait que de nombreuses études démontrent l'implication de facteurs immunologiques, de l'inflammation, de facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

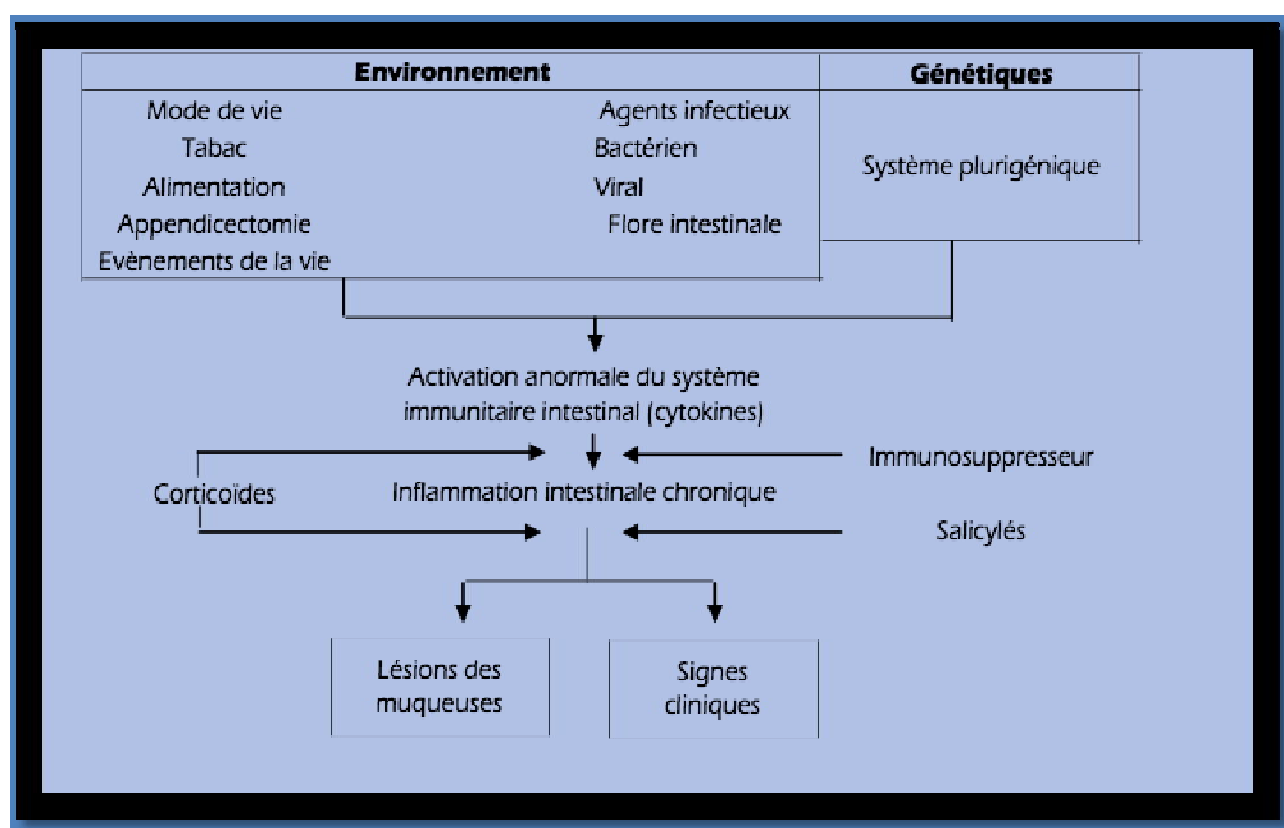


Figure 10: Schéma général des différentes pistes physiopathologiques au cours des MICI ^[13]

1- Facteurs immunologiques

La physiopathologie des MICI implique une rupture de la tolérance du système immunitaire intestinal probablement vis-à-vis d'antigènes microbiens intraluminaux et/ou d'antigènes alimentaires. La perte de cette tolérance est

complexe et fait intervenir un certain nombre d'événements immunologiques non encore complètement élucidés. Mais il semble que l'immunité innée joue un rôle important, notamment par l'activation des toll-like receptors (TLR 2, 4, 5...) des cellules du système immunitaire innée (macrophages, cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigènes, Polynucléaire neutrophile...) de l'intestin par les antigènes de leur hôte. Cette stimulation induit une immunité adaptative qui se manifeste par une activation lymphocytaire insuffisamment contrôlée par les lymphocytes T régulateurs via une diminution de l'activité du TGF- β et aboutissant à une prolifération immunitaire de type Th1(T helper1) pour la MC ou Th2 (T helper2) pour la RCH.

Le dysfonctionnement de la régulation de ce système immunitaire entraîne une cascade inflammatoire, médiée par des cytokines pro-inflammatoires (IL2, IFN γ , TNF α pour la MC et IL13, IL4, IL5, IL6 pour la RCH). Il semble par ailleurs qu'au cours de l'évolution des MICI, des passerelles entre les deux types de profil lymphocytaire soient possibles, expliquant certains échecs thérapeutiques des biothérapies, dont les anti-TNF α dans certaines formes de MC ou, a contrario, leur réussite inattendue dans certaines formes de RCH. Cette physiopathologie aboutit à la formation d'infiltrats lymphoplasmocytaires et de granulomes tuberculoïdes touchant, par intervalle, n'importe lequel des segments du tractus gastro-intestinal, et pour la RCH à la formation d'infiltrats constitués de PNN (polynucléaires neutrophiles) générant des cryptites sans intervalle de muqueuse saine, associé à un déficit de mucosécrétion, ces lésions ne siégeant qu'au niveau du cadre colique et du rectum. ^[14]

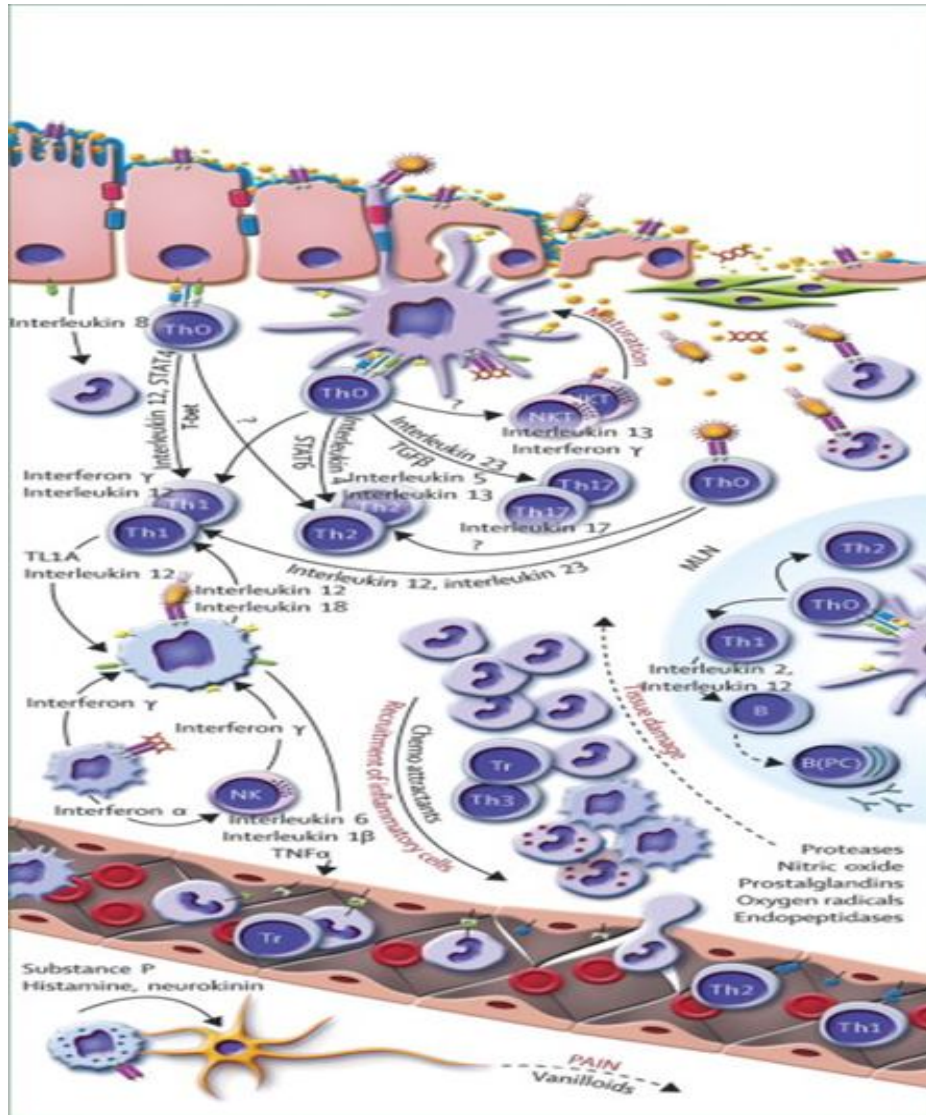


Figure 11 : modifications immunologiques
au niveau de l'intestin au cours des MICI ^[15]

2-Facteurs génétiques

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. La fréquence des formes familiales des MICI varie de 5 à 20% selon les études. En effet 8 à 10% des sujets atteints de MC ont un ou plusieurs parents -tous liens de parenté confondus- atteints de MC, et environ 6% des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH. Ce risque est plus important chez les apparentés du premier degré et décroît pour les apparentés du second degré. ^[4]

Des études ont montré que le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes était de 20 à 62% pour la MC et 6 à 19% pour la RCH alors qu'il n'était que de 0 à 6% dans la MC et 0 à 3% dans la RCH chez les jumeaux dizygotes, cela montre que la part génétique dans l'étiologie de MICI est importante, mais non prédominante, en particulier pour la RCH ^[4]. Des études génétiques sur des patients atteints de MICI ont permis l'identification du gène CARD15 codant pour la protéine NOD2, situé sur le chromosome 16, qui est un gène de prédisposition pour la MC ^[16].

Il a été identifié en 2001 par 2 équipes différentes simultanément. Il est localisé en 16q12 et contient 12 exons codants pour une protéine de 1040 acides aminés NOD2/CARD15, est un récepteur cytoplasmique impliqué dans l'immunité innée en réponse au muramyl-dipeptide (MDP), un composant du peptidoglycane des parois bactériennes. Ce gène est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes et cellules dendritiques) mais aussi par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth. ^[17]

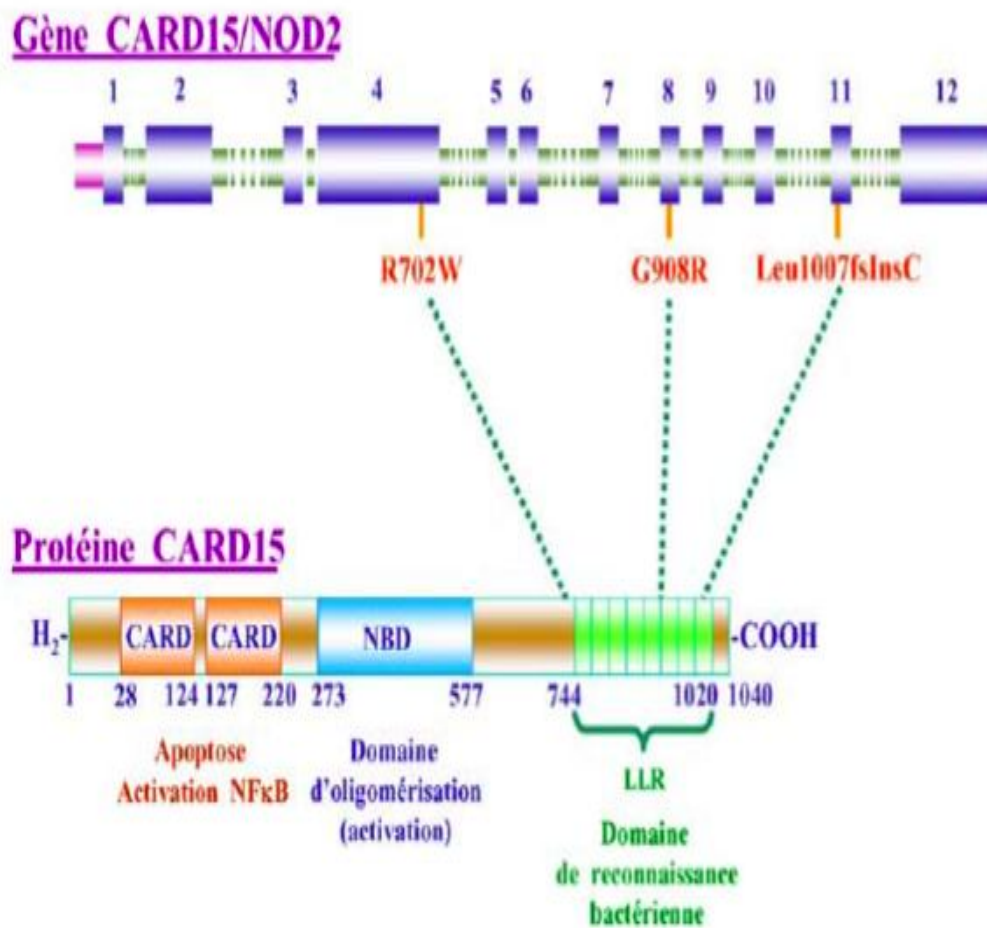


Figure 12: Le schéma représentant le gène NOD2/CARD15 et la protéine synthétisée ^[110]

3- Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs ont été étudiés, mais les seuls dont la responsabilité soit établie sont le tabac et l'appendicectomie.

➤ Le tabac

Le tabac a un effet protecteur sur la survenue et le risque de rechute de la rectocolite hémorragique. Le risque de développer une rectocolite hémorragique est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs, et la maladie survenant chez les fumeurs semble moins sévère. L'arrêt du tabac est un facteur aggravant de la maladie. [4,18]

A l'inverse il existe un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie de Crohn chez les fumeurs actifs. Le risque de développer une maladie de Crohn est 2 fois plus élevé chez les fumeurs, l'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère en termes de poussées, de recours aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, aux complications et au recours à la chirurgie.

Le tabac pourrait également jouer un rôle déterminant dans la localisation de la maladie, les études menées rapportent une prévalence plus élevée de la maladie iléale, et plus faible pour la pathologie colique chez les fumeurs. [83, 84]

Le sevrage réduit le risque de rechutes et fait partie du traitement d'entretien. [4, 18]

➤ L'appendicectomie

Il a été démontré que l'appendicectomie réduit de 70% le risque de développer une rectocolite hémorragique. Mais cet effet protecteur n'a été démontré que lorsque l'intervention chirurgicale est réalisée avant l'âge de 20 ans en cas d'appendicite aiguë ou de lymphadénite mésentérique. [4, 19, 20]

➤ Les agents infectieux

Le caractère inflammatoire des MICI a d'abord laissé supposer une origine infectieuse. Plusieurs agents infectieux, en particulier le *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogènes*, le virus de la rougeole ont été incriminés, sans arguments convaincants.

➤ Les facteurs diététiques

Malgré toutes les hypothèses selon lesquelles l'alimentation pourrait jouer un rôle dans le déclenchement et l'évolution des MICI, et les études menées sur les microparticules telles que les contaminants naturels et les additifs alimentaires, la responsabilité de ces facteurs diététiques n'a pas pu être démontrée. [85, 86]

La consommation importante de sucres rapides chez les patients a été également suspectée, et a poussé la réflexion des chercheurs à penser que c'est leur fermentation qui entraînerait une augmentation de la perméabilité intestinale, facteur prédisposant au développement des MICI et surtout de la maladie de Crohn. [87]

Une autre théorie intéressante concerne la chaîne du froid, la réfrigération des aliments est apparue parallèlement au développement de la maladie de Crohn ce qui a conduit à penser au possible rôle que pourrait jouer des bactéries

comme la *Yersinia* spp ou *Listeria* spp dans la pathogénie de la maladie de Crohn. [88, 89]

Enfin une étude récente réalisée dans le nord de la France montre un effet protecteur de la consommation d'eau du robinet sur la maladie de Crohn pédiatrique. [90]

Au final nombre d'études se sont succédées pour démontrer le rôle des aliments dans la pathogénie des MICI, mais les résultats demeurent peu probants pour le moment.

➤ Les facteurs psychologiques

Des facteurs psychologiques tels qu'un terrain anxieux, un stress important ou une dépression peuvent favoriser l'exacerbation des symptômes lors des épisodes de poussée.

Ces facteurs ne peuvent pas être responsables de l'isolement ou de l'apparition d'une MICI, cependant, ils modifient l'évolution et la sévérité de la pathologie. [21, 22]

IV.4 Diagnostic des MICI

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

Ce diagnostic n'est pas toujours aisé, en effet la différenciation entre MC et RCH n'est pas toujours évidente, aboutissant des fois à une classification de colite indéterminée tant les critères établis sont peu spécifiques.

1- Manifestations cliniques

1-1 Manifestations digestives

Maladie de Crohn : Elle peut atteindre anatomiquement différents segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec tout de même des sièges de prédilection, à savoir la partie terminale de l'intestin grêle (l'iléon), le colon et l'anus ^[91]. Les localisations iléales, coliques et iléo-coliques étant majoritaires. Les symptômes sont variables et dépendent de la localisation et de l'étendue de l'atteinte. Dans sa forme typique, le début est lent et insidieux. On retrouve des diarrhées épisodiques et des vagues douleurs abdominales qui résument la symptomatologie pendant des mois ou des années.

Lorsque la maladie est bien installée, la diarrhée, d'intensité moyenne, rarement sanglante est le symptôme principal. Les douleurs abdominales sont liées à la topographie des lésions, tantôt à type de coliques, tantôt à type de syndrome de Koenig (douleur post- prandiale tardive, de siège fixe, généralement au niveau de la fosse iliaque droite, mais parfois épigastrique, associée à un météorisme, des gargouillis et une sensation de blocage de gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale) ^[23]. Le Crohn colique peut simuler un tableau de rectocolite hémorragique ou de colite aigue grave.

Les lésions anopérinéales à types de fissures, de fistules, d'ulcérations, d'abcès ou de sténose sont fréquentes, elles sont caractéristiques de la MC, sont de grande valeur diagnostique et peuvent être révélatrices dans 25% des cas. ^[24]

La MC peut aussi se révéler par des épigastralgies, des nausées, des vomissements postprandiaux précoces ou tardifs et une dyspepsie (sensation de plénitude et de pesanteur de l'estomac suite à l'ingestion de faibles quantités

d'aliments) en cas d'atteinte gastroduodénale. On peut également retrouver une dysphagie, une odynophagie, ou un pyrosis en cas d'atteinte œsophagienne. ^[25]

Ces signes sont souvent associés à des manifestations générales à types de fièvre, d'amaigrissement, d'asthénie, d'anorexie, et on note chez l'enfant un retard staturo-pondéral.

Rectocolite hémorragique : La RCH est une pathologie inflammatoire de la muqueuse intestinale se distinguant par des lésions n'atteignant, contrairement à la maladie de Crohn, que les parties distales du tube digestif, à savoir, le colon et le rectum, en remontant de façon continue vers le caecum, respectant ainsi en général l'intestin grêle.

Il est cependant possible de voir de rares cas d'atteinte des derniers centimètres de l'iléon, on parlera alors d'iléite de reflux ^[91].

Le début de la maladie peut être insidieux se caractérisant par des émissions de selles glairo-sanglantes afécales, qui s'accompagnent souvent de douleurs abdominales, de faux besoins, de ténésme, d'épreintes et parfois d'une constipation. L'état général est souvent conservé et l'examen clinique est sans particularité en dehors du toucher rectal qui perçoit une muqueuse granitée et ramène du sang.

Le début peut être également brutal et sévère avec des émissions glairo-sanglantes très fréquentes, associées à des violentes douleurs abdominales, fièvre, altération de l'état général et une tachycardie. L'examen abdominal réveille une douleur diffuse, et au toucher rectal on peut percevoir une muqueuse ulcérée.

Souvent des nausées, une anorexie, vomissements, amaigrissement sont associés à la fièvre. ^[26]

Tableau 2 : symptômes précoces au cours des MICI ^[27]

Symptômes	RCH	MC
Selles	- Sang - Diarrhée	- Normales ou diarrhée - Saignement occulte
Douleurs abdominales	Rares	Fréquentes
Lésions anales, fistules	Rares	Fréquentes
Atteinte du rectum	Presque toujours	Parfois
Masse abdominale	Rare	Fréquente
Perte de poids	Modérée	Marquée
Fièvre	Rare	Fréquente
Signes d'inflammations	Moins marqués	Marqués

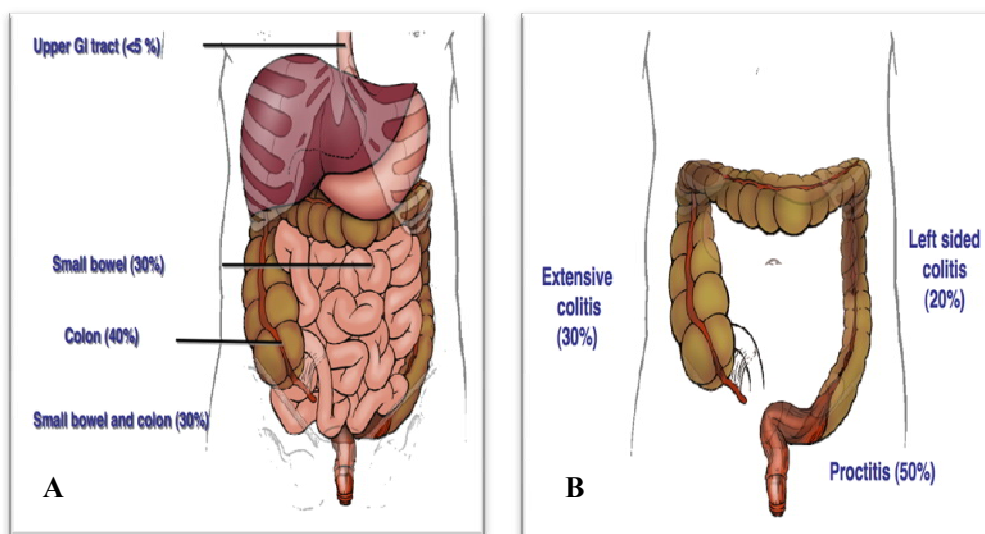


Figure 13 : Topographie des lésions des MICI par ordre de fréquence ^[127]

A : Maladie de Crohn

B : Recto-colite hémorragique

1-2 Manifestations extra-digestives

Les manifestations extra-digestives des MICI sont fréquentes, elles peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations digestives posant alors un problème de diagnostic. Parfois elles peuvent constituer le motif principal de consultation. Elles sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées, hépatobiliaires et hématologiques, (voire figure 14).

Le mécanisme responsable des manifestations extradigestives (MED) reste mystérieux. Une origine génétique est possible, qui pourrait expliquer qu'un même individu puisse souffrir de différentes manifestations extradigestives. La prévalence des MED est extrêmement difficile à apprécier. D'une série à l'autre, l'incidence varie de 6 à 25 %. Ces discordances tiennent au caractère

rétrospectif de la plupart des séries, et surtout à la prise en compte ou non de certaines manifestations telles que les arthralgies. ^[33,34]

Les manifestations extra-digestives sont semblables pour la MC et la RCH :

➤ Manifestations ostéo-articulaires

Ce sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes des MICI, retrouvées dans 10 à 35% des cas, le plus souvent au cours de la maladie de Crohn ^[28].

Il s'agit d'une mono ou d'une polyarthrite, dans la maladie de Crohn, elles sont d'autant plus fréquentes qu'il existe une atteinte colique.

Les arthralgies prédominent par rapport aux arthrites, elles sont souvent contemporaines d'une poussée et régressent avec la mise en rémission. L'atteinte articulaire axiale se traduit par une spondylarthrite ankylosante et/ou une sacro-iléite.

➤ Manifestations cutané-muqueuses

L'atteinte dermatologique systématique a permis de déceler des lésions cutané-muqueuses en rapport avec les MICI chez 65 % des patients atteints de maladie de Crohn et chez 40 % de ceux atteints de RCH ^[29].

La plus fréquente est l'érythème noueux, il est associé dans 80 % des cas à une atteinte articulaire périphérique.

On signale également l'existence d'aphtes buccaux, l'aphtose bipolaire étant plus rare.

Les autres lésions cutané-muqueuses moins fréquentes sont : le pyoderma gangrenosum, dermatoses neutrophiliques diverses, érythème polymorphe,

épidermolyse bulleuse acquise, lésions carentielles, syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose).

➤ Manifestations ophtalmologiques ^[30]

Elles touchent 4 à 10% des patients.

Les manifestations oculaires sont responsables d'uvéïte, d'atteinte de la cornée et de sclérite, plus rarement de rétinite et de névrite optique.

L'épisclérite et les autres lésions oculaires sont rarement observées.

➤ Manifestations hépatobiliaires

Les atteintes hépatobiliaires sont fréquentes et variées dans les MICI ^[31]. Leur prévalence est de l'ordre de 5%, elles sont plus fréquentes dans la RCH que dans la MC.

Les différents tableaux cliniques réalisés par les manifestations hépatobiliaires des MICI sont :

- La cholangite sclérosante primitive : la plus importante des maladies hépatobiliaires observées chez les patients ayant une MICI ^[32]. Elle se rencontre plus souvent au cours de la RCH (4%).
- La stéatose hépatique
- L'hépatite auto-immune
- Autres : - La pericholangite,
 - La cirrhose et l'hypertension portale
 - Lithiase biliaire
 - L'hépatite médicamenteuse.

➤ Les manifestations hématologiques

L'anémie ferriprive est la plus fréquente, secondaire à une déperdition sanguine.

L'anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif a été rapportée essentiellement au cours de la RCH. [36]

Le purpura thrombopénique, la thrombocytose et des réactions leucemoides ont été rapportées. [30]

➤ Les autres manifestations

Les accidents thromboemboliques sont fréquents au cours des poussées, du fait de l'hypercoagulabilité.

Les manifestations cardiaques (péricardite, myocardite, endocardite....) sont rares.

Les manifestations broncho-pulmonaires sont plus rares, hormis l'alvéolite lymphocytaire latente.

L'amylose secondaire rénale et hépatique est une complication rare et tardive.

Certaines manifestations extra digestives restent méconnues car asymptomatiques, ce qui rend difficile l'évaluation de leur fréquence. Il est parfois malaisé de faire la part de ce qui revient à la maladie intestinale ou à une complication iatrogène. Dans tous les cas elles témoignent que les MICI ne sont pas des maladies purement digestives mais des maladies inflammatoires au cours desquelles interviennent des facteurs génétiques et environnementaux dont la cible essentielle est le tube digestif mais qui touchent l'ensemble de l'organisme. [30]

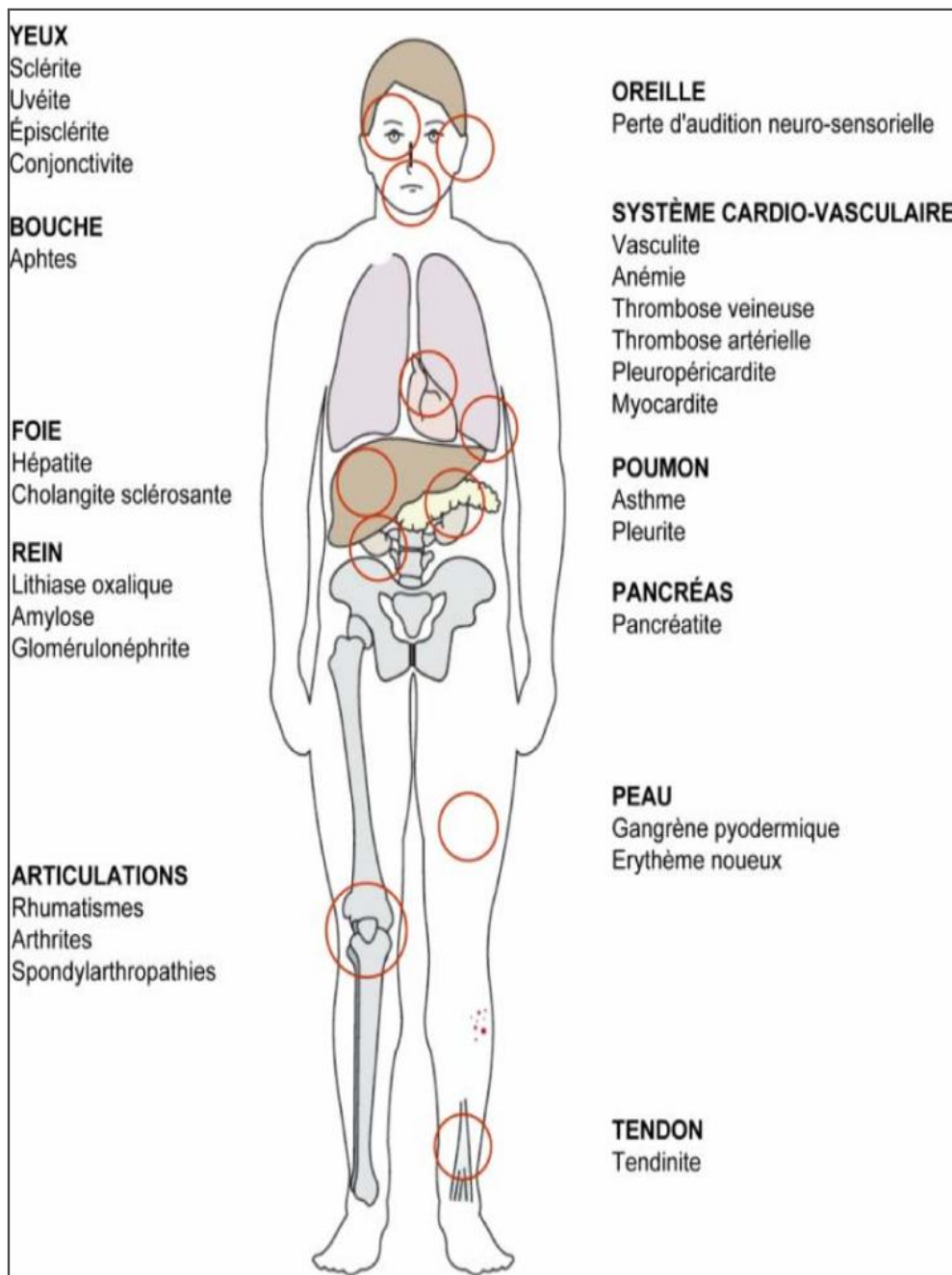


Figure 14 : Manifestations extra- intestinales des MCI ^[35]

1-3 Evolution et Complications :

➤ Evolution des MICI :

Les MICI évoluent par poussées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La durée des poussées et rémissions est variable d'un patient à l'autre.

Chez environ 10% des patients atteints par la MC, on peut retrouver une évolution continue et donc chronique, entraînant des symptômes permanents.

L'arrêt du tabac chez les fumeurs jouerait clairement un rôle dans la diminution de la fréquence des poussées, ainsi que le recours aux traitements médicamenteux tels que les immunosuppresseurs ou même la chirurgie ^[92].

Le risque de développer un cancer colorectal dans les formes coliques très étendues de la maladie, de cancer de l'intestin grêle ou de l'anus reste une évolution possible, imprévisible et redoutable.

Les patients atteints de RCH ont une espérance de vie identique à celle de la population générale, et la majorité des patients ont une vie professionnelle normale, mais il ne faut pas négliger l'aspect d'une altération de la qualité de vie au moment des poussées.

➤ Complications des MICI :

- La MC : Les complications en font la gravité de la maladie, et peuvent nécessiter une prise en charge urgente dans les cas les plus graves.

On notera : ^[91]

- Les poussées sévères de colites.

- L'apparition d'abcès intra-abdominal ou retro-périnéal à la suite d'une perforation, voire l'apparition d'une fistule vers un organe voisin (grêle, vessie.)
- De rares cas de perforations au niveau du péritoine pouvant entraîner des péritonites.
- Des lésions à localisation anales, constituant des lésions primaires de la MC se distinguant par leur localisation atypique (latérale et souvent multiples), avec souvent l'existence d'un bourrelet inflammatoire caractéristique. Ces lésions sont souvent le point de départ d'abcès ou de fistules dans la région péri-anales.

A noter que ces fistules lorsqu'elles sont complexes et multiples, peuvent être à l'origine d'une destruction sphinctérienne ou d'une incontinence.

- Des réactions inflammatoires et des fibroses chroniques sont à l'origine de rétrécissement intestinaux entraînant des sténoses siégeant le plus souvent dans l'intestin grêle, voir à des tableaux d'occlusions chroniques ou même aiguës.
- Des carences liées à la dénutrition font partie des complications de la MC, relevant le plus souvent de plusieurs mécanismes :
 - L'anorexie par peur de s'alimenter du fait des douleurs liées aux sténoses.
 - L'exsudation de protéines en cas de lésions importantes, lors de colites sévères ou lésions du grêle.
 - La malabsorption, conséquence le plus souvent de résections intestinales ou d'atteintes diffuses du grêle.

Parmi les carences les plus observées on retrouve l'anémie ferriprive, due à l'inflammation et aux saignements chroniques, ainsi que la carence en vitamine B12 observée lors des atteintes iléales étendues ou dans les résections du grêle.

Enfin des osteopénies ainsi que des ostéoporoses peuvent être observées, de même qu'un retard staturo-pondéral chez les enfants.

Tous ces cas pouvant être aggravés par les traitements corticoïdes.

- La RCH: Tout comme la MC, peut être à l'origine d'une anémie ferriprive sévère, secondaire à la chronicité du saignement digestif.

Les hémorragies digestives aiguës graves, ou la persistance de rectorragies abondantes, nécessitent des transfusions répétées en l'absence de réponse aux traitements médicaux, et peuvent aller jusqu'à l'intervention chirurgicale urgente, en effet, le traitement hémostatique endoscopique est très rarement utilisé voire même jamais du fait du caractère diffus de l'origine du saignement.

Le mégacôlon toxique associant le plus souvent une dilatation du colon avec un sepsis grave, est une autre complication aiguë de la RCH lors des poussées sévères mais qui reste rare.

La colectasie aiguë est une urgence chirurgicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, et qui traduit un état pré-perforatif pouvant exposer le patient à une péritonite stercorale généralisée.

La distension colique favorisée par le ralentissement du transit, est une complication qui peut passer inaperçue car ses signes pourraient être masqués par la corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs. ^[91]

Enfin la RCH comme toutes les MICI, du fait d'être un facteur de risque lié à la durée d'évolution et de l'extension de la maladie, expose les sujets atteints au cancer colorectal, ce risque étant augmenté en cas de pancolite évoluant depuis plus de dix ans ^[8-26], ce qui nécessite une surveillance endoscopique pour le dépistage de lésions dysplasiques précédant la survenue de lésions cancéreuses, la surveillance est recommandée après environ 10 ans d'évolution de la pathologie. ^[93]

2- Examens complémentaires

2-1 Examens biologiques et sérologiques

La biologie permet d'apprécier le retentissement sur l'état général. En cas de poussée sévère on retrouve un syndrome inflammatoire avec une augmentation, de la vitesse de sédimentation, de la CRP, une hyperleucocytose, et une augmentation du fibrinogène.

A la numération formule sanguine on doit rechercher une anémie. Le dosage des protides sanguins, de l'albumine et du cholestérol, permet d'apprécier l'état nutritionnel. L'examen bactériologique et parasitologique des selles est indispensable. Les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) et les auto-anticorps cytoplasmique anti-neutrophiles (ANCA) peuvent apporter une aide au diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. ^[7, 58] En effet, la combinaison «ASCA positif- pANCA négatif» a une sensibilité diagnostique dans la MC de l'adulte de 49%, une spécificité de 97% et une valeur prédictive positive de 96%. Au niveau sanguin, l'association pANCA présent sans ASCA a une sensibilité diagnostique pour la RCH de 57%, une spécificité de 97% et une VPP de 92,5% ^[37]. Les ASCA et les pANCA sont

principalement utilisés pour distinguer les pathologies organiques entre elles, dans la prédiction de l'évolution de colites indéterminées et microscopiques, et comme marqueur sub-clinique dans de rares cas d'atteinte familiales ^[94, 95].

Mais ils ne sont pas demandés en pratique courante dans les pays en voie de développement.

2.2 Les marqueurs fécaux

a- La calprotectine fécale

a.1 Structure et fonction

Ce sont les travaux de Fagerhol et al. ^[38] qui ont permis l'identification de cette protéine en 1980, initialement dénommée «L1 protéine». La découverte de ses propriétés antibactériennes et antifongiques par compétition avec le zinc ainsi que l'interaction avec 6 atomes de calcium lui ont secondairement conféré ce nom de calprotectine.

Il s'agit d'une protéine de liaison au calcium et au zinc de la famille S100, de 36,5 kDa, composée de deux chaînes lourdes et d'une chaîne légère non covalentes. Elle est synthétisée par les monocytes et les macrophages, et est retrouvée dans les granules des polynucléaires neutrophiles où elle représente 5% des protéines totales et 60% des protéines cytosoliques. Elle est présente en concentration plus faible dans les kératinocytes et les cellules épithéliales. Elle est sécrétée par les cellules activées ou au cours de la mort cellulaire, par translocation des granulocytes au sein de la muqueuse intestinale inflammée. ^[39]

Elle assure un rôle régulateur immunitaire par interaction avec les métalloprotéinases zinc- dépendantes, responsables de l'activation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α . Son excrétion est corrélée à celle des polynucléaires neutrophiles marqués à l'indium 111, une technique contraignante par les 4 jours de recueil et irradiante. [40, 41]

D'ailleurs une concentration élevée de la calprotectine indique une forte activité des polynucléaires neutrophiles et donc un fort état inflammatoire.

En effet, lorsque la muqueuse intestinale s'enflamme, la barrière muqueuse est altérée ce qui permet aux leucocytes et principalement les polynucléaires de s'infiltrer dans cette muqueuse après avoir traversé la paroi intestinale, et de ce fait, faire de la protéine majoritaire reléguée (la calprotectine), un marqueur indirect pratique et exploitable de cette inflammation, étant donné que la détermination des polynucléaires dans les selles n'est pas efficace et pour cause, la durée de vie de ces cellules dans les selles est très courte. [96, 111]

La calprotectine fécale résiste à la protéolyse intestinale ce qui la rend stable jusqu'à 7 jours à température ambiante, sa valeur normale est inférieure à 50 $\mu\text{g/g}$. Elle n'est pas modifiée par l'alimentation ou les prises médicamenteuses. [42]

a.2 Technique de dosage

Le dosage de la calprotectine se fait par la technique ELISA directe ou indirecte, dont les différents principes seront détaillés dans le paragraphe suivant.

Initialement, il se faisait par l'utilisation d'anticorps polyclonaux, mais actuellement des anticorps monoclonaux ont été développés pour son dosage, le rendant ainsi beaucoup plus sensible.

Ce dosage peut être réalisé :

- Soit sur plaque de 96 puits nécessitant l'utilisation d'un blanc réactif, d'un contrôle positif et d'un contrôle négatif à chaque dosage, imposant en général un délai de rendu de résultat assez long et pour cause, un nombre requis d'échantillons est nécessaire afin d'éviter toute utilisation inutile du réactif.
- Soit en utilisant de nouveaux tests rapides mis sur le marché récemment sous forme de plaque unitaire « savonnette », beaucoup plus adaptés à la pratique quotidienne, réduisant la longueur des délais d'attente due au manque d'échantillons.

➤ **L'ELISA directe**

Dans ce cas c'est l'antigène qui est recherché, l'utilisation de deux anticorps monoclonaux est nécessaire, le premier des deux Ac reconnaissant de façon spécifique un épitope de l'Ag, le second reconnaissant le complexe immun anticorps-antigène, on parlera de la technique ELISA sandwich.

La réaction se fait en plusieurs étapes :

- Une première étape de fixation par incubation sur un support solide d'un anticorps de capture reconnaissant le premier épitope de l'antigène recherché.
- La deuxième étape consiste à rajouter, après lavage, l'échantillon censé contenir l'antigène recherché.

- Une troisième étape de fixation par incubation du deuxième anticorps marqué dit de révélation ou de détection, cet anticorps se fixant sur le complexe immunitaire anticorps-antigène si présence de ce dernier dans l'échantillon.
- Puis une dernière étape de dépôt de la solution révélatrice contenant le substrat de l'enzyme permettant de visualiser la réaction par colorimétrie ou fluorimétrie.

➤ **L'ELISA indirecte**

Basée sur le même principe que l'ELISA directe à la différence que, dans ce cas c'est l'anticorps qui est recherché et non l'antigène.

La réaction se faisant également en plusieurs étapes :

- Une première étape de fixation, par incubation de l'antigène spécifique de l'anticorps à détecter sur un support solide.
- La deuxième étape consiste à rajouter l'échantillon censé contenir l'anticorps à détecter et à doser, ce dernier se fixant spécifiquement à l'antigène coâté sur le support solide.
- Une troisième étape de fixation par incubation d'un anticorps marqué par une enzyme permettant la révélation du complexe immunitaire antigène coâté-anticorps à détecter.
- Puis une dernière étape de dépôt de la solution révélatrice contenant le substrat de l'enzyme permettant de visualiser la réaction par colorimétrie ou fluorimétrie.

Dans ces deux types de réactions ELISA qu'elles soient directes ou indirectes le signal colorimétrique ou fluométrique visualisé indique selon la réaction considérée la présence de l'antigène ou de l'anticorps recherché.

L'intensité du signal déterminée en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée à partir de concentrations décroissantes de l'antigène ou de l'anticorps considéré est proportionnelle à la quantité de l'antigène ou l'anticorps présent dans l'échantillon.

Principe de la technique ELISA

ETAPES	REACTION POSITIVE	TEMOIN NEGATIF
① <i>Coating</i> : fixation des anticorps sur la microplaque		
② Echantillon : incubation de l'extrait végétal		
③ Lavage : 4 fois avec un tampon de lavage		
④ Conjugué : incubation avec les anticorps conjugués à l'enzyme		
⑤ Lavage : 4 fois avec un tampon de lavage		
⑥ Substrat : une réaction colorée indique la présence d'un échantillon positif		

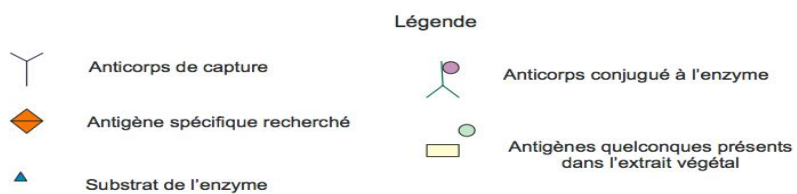


Figure15: Principe de la technique ELISA



Figure 16: Photo de la plaque (ELISA)

➤ **Dosage de la calprotectine sur test unitaire**

Le dosage de la calprotectine sur test unitaire est basé sur le principe ELISA, décrit ci-dessus mais se faisant selon la technique ELISA SANDWICH.

○ Principe

Le test unitaire permet une mesure sélective de l'antigène de calprotectine par ELISA sandwich.

Un anticorps monoclonal hautement spécifique de la calprotectine est coaté sur la membrane test.

Un second anticorps monoclonal conjugué à de l'or colloïdal est également fixé sur le dispositif et n'est libéré que lorsqu'on rajoute l'échantillon extrait et dilué, censé contenir la calprotectine à doser.

Lorsque l'échantillon est rajouté, il se forme un premier conjugué : calprotectine/Ac anti cal-or colloïdal. Ce conjugué se fixe sur le premier Ac monoclonal coaté sur la membrane test formant la première ligne : bande test.

L'excédant de l'Ac anti calprotectine-or colloïdal se fixe sur un anticorps particulier (Ac de chèvre anti souris), fixé également sur la membrane test formant une seconde ligne : bande contrôle.

L'intensité des deux lignes, test et contrôle, est mesurée quantitativement par un lecteur de plaque par flux latéral.

L'appareil étant préalablement calibré à partir d'échantillons de concentration connue en calprotectine.

Une gamme de dosage mesurable allant de 30ug/l à 300ug/l correspondant aux valeurs de dépistage, permet une quantification en fonction de l'intensité de la bande test obtenue.

- Avantages du test unitaire
 - Lecture rapide au bout de 15min.
 - L'appareil est préalablement calibré
 - Conservation des échantillons de selles (1 semaine à 2-8°C)
 - Conservation des extraits (4mois à -20°C)
 - Le transfert des résultats peut se faire par logiciel.
- Inconvénients du test unitaire
 - Pas de contrôles synthétiques.
 - Large zone grise 40-60ug/g de selles.
 - Si la concentration est élevée il faut utiliser une plaque par dilution.

a.3 Variations physiologiques des taux

La calprotectine est une protéine dont le taux est élevé dans tous les fluides de l'organisme dans des proportions variables dépendant des degrés de l'inflammation locale.

Cette protéine est physiologiquement augmentée chez les nourrissons ^[79] et les concentrations sont comparables chez les prématurés et les bébés nés à terme ^[80], puis diminue progressivement au cours des premiers mois de vie.

Il semble cependant que chez les nourrissons nés à faibles poids de naissance développant des maladies abdominales types colite nécrosante, le taux de

calprotectine tend à être plus élevé comparativement aux bébés ayant un poids de naissance normal, ce qui pourrait être utilisé pour un diagnostic précoce. [81, 82]

Il n'y a pas de différence observée entre les filles et les garçons.

a.4 Applications pratiques

La calprotectine fécale est un marqueur sensible et spécifique de l'inflammation du tube digestif, ou de l'une de ces parties chez les patients atteints de MICI, elle permet donc :

- La détection de l'inflammation intestinale. [97]
- Un diagnostic d'exclusion de tous les troubles fonctionnels intestinaux type syndrome de l'intestin irritable, on retrouve en effet une calprotectine fécale positive avec un taux élevé chez les patients atteints de troubles organiques, et négatives dans les cas de troubles fonctionnels. [98, 107]
- L'orientation des patients vers un examen coloscopique lorsque c'est nécessaire pour un diagnostic par endoscopie, évitant ainsi des examens invasifs, inutiles et parfois traumatisants pour le patient. [103]
- le suivi reproductible et non invasif des patients atteints de MICI : poussée (et sévérité) versus rémission, et «quantification» de l'inflammation pariétale résiduelle, évitant des examens endoscopiques répétés. [96, 99]
- L'identification des patients atteints de MICI en rémission clinique qui sont les plus susceptibles de souffrir de rechute ou de poussée. [53, 113, 115]

Peu d'études illustrent l'évolution longitudinale de la calprotectine fécale au cours du suivi, et les valeurs seuils prédictives d'évolution ou cut-off différent selon les auteurs. ^[49,50] (Tableau 3)

Les travaux de Tibble et al. ^[50] trouvent un seuil de 50 µg/g, sensible et spécifique prédictif de rechutes des MC et RCH chez des patients en rémission depuis 1 à 4 mois (Sensibilité 90%, Spécificité 83%).

En 2004, l'équipe de Morali et al. ^[51] a étudié les différences de calprotectine fécale des MICI pédiatriques (22 MC, 9 RCH) en poussée, versus sujets en rémission et sujets sains (19 témoins). Le résultat était statistiquement significatif ($p < 0,001$), avec un cut-off à 70 µg/g (sensibilité 91%, spécificité 91%, VPP 97%, et VPN 77%) pour discriminer les sujets colites des troubles fonctionnels intestinaux, et pour prédire la rechute au dessus 600 µg/g (sensibilité 87%, spécificité 74%, VPP 65% et VPN 91%).

En 2008, une étude pédiatrique réalisée chez 32 enfants (et 36 contrôles) retrouve un cut-off de 400 µg/g qui correspond à 89% des rémissions cliniques des MC dans les 9 mois suivants. ^[52]

En prospectif, D'Inca et al. ^[53] retrouvent chez 162 patients adultes MICI (65 MC et 97 RCH) en rémission clinique, un cut-off de 130 µg/g (Sen 68%, Spé 67%, VPP 52%, et VPN 79%) pour prédire la rechute clinique dans les 12 mois dans les MC coliques ou les RCH.

Chez l'adulte, Costa et al. ^[45] retrouvent à la différence de l'étude de Tibble, un plus fort facteur prédictif de rechute dans la RCH vs MC en cas de calprotectine fécale >150 µg/g (respectivement, Sen 89% vs 87%, Spé 82% vs 43%, VPP 81% vs 50% et VPN 90% vs 83%).

Plus récemment, l'étude pédiatrique de Joishy et al. ^[54] menée chez 26 enfants de 4 à 17 ans MICI, 30 témoins TFI, et 25 témoins sains, retrouve une augmentation significative des taux de calprotectine et lactoferrine fécales dans le groupe MICI vs les 2 groupes contrôles ($p < 0,001$).

D'autres chercheurs, en utilisant une période de suivi de 12 mois, ont trouvé qu'un taux élevé de calprotectine fécale $> 150 \mu\text{g/g}$ permettait de prédire une poussée clinique, avec une sensibilité de 31 % et une spécificité de 91 %. ^[114]

La possibilité de prédire une poussée de la maladie dans l'année qui suit pourrait améliorer la prise en charge du patient. Cependant, cela signifie aussi entreprendre une intervention, comme une augmentation ou un changement de posologie médicamenteuse, sans savoir si la poussée est imminente (au cours des prochaines semaines) ou non (dans un an). Un test pronostique comme celui de la calprotectine fécale serait encore plus utile s'il pouvait prédire les poussées à plus court terme.

Afin de déterminer si la calprotectine fécale peut prédire le risque de rechute à court terme, des chercheurs ont évalué si le taux de cette protéine permettait de prédire les poussées dans les 3 mois. Une étude menée par Gisbert et ses collaborateurs ^[114], a trouvé qu'une concentration de calprotectine fécale $> 150 \mu\text{g/g}$ de selles chez un patient en rémission clinique depuis au moins 6 mois était un facteur hautement prédictif d'une poussée de la maladie dans les 3 mois.

A ce jour, une étude a prouvé que la calprotectine semble être un bon marqueur du risque de rechute histologique chez les patients en pédiatrie. ^[49]

Tableau 3: L'utilité de la calprotectine fécale dans la prédiction des rechutes.

Auteur	Patients	Cut-off Calprotectine (µg/g)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Risque de rechutes
Costa et al ^[45]	RCH	150	89	82	14 fois
	MC		87	43	2fois
Laharie et al ^[133]	MC	130	61	48	-
		250	43	57	-
Garcia Sanchez et al ^[132]	RCH+MC	120	80	60	-
Kallel et al ^[134]	MC	340	80	90,7	18,8 fois
Gisbert et al ^[114]	RCH+MC	150 µ/g	69	69	-

Plusieurs études ont été publiées pour mettre en évidence le rôle de la calprotectine fécale dans la distinction entre MICI et TFI, puisque ces pathologies peuvent présenter les mêmes symptômes (Tableau 4).

En effet Limburg et al ^[125], trouvent au cours d'une étude portant sur 110 patients en attente d'une coloscopie dans le cadre d'une investigation d'une diarrhée chronique, des taux de calprotectine fécale significativement élevés en présence d'inflammation colorectale, avec une sensibilité et une spécificité de

83% dans la distinction entre trouble organique et fonctionnel, et une valeur prédictive négative de 93%.

Tibble et al ^[118] ont présenté les résultats d'une étude prospective portant sur 220 patients dont le principal diagnostic différentiel se partageait entre TFI et MC. La sensibilité et la spécificité de la calprotectine fécale dans la distinction entre l'atteinte organique et fonctionnelle étaient respectivement de 82% et 83% lors de l'utilisation d'un cut-off de 10mg/l. Ces pourcentages se sont vus augmentés à 100% et 97% lors de l'utilisation d'un cut-off de 30mg/l.

Fagerberg et al ^[46] ont trouvé une sensibilité à 95%, une spécificité à 93%, une VPP à 95% et une VPN à 93% de la calprotectine fécale dans la distinction entre MICI et TFI.

Tableau 4: Sensibilités et spécificités de la CF dans la distinction entre troubles organiques et fonctionnels chez des patients symptomatiques

Auteur	Nombre de patients	Population	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Canani et al ^[135]	357	Enfants	73	98
Bunn et al ^[47]	22	Enfants	100	86
Carrocio et al ^[136]	70	Adultes	63	80
Carrocio et al ^[136]	50	Enfants	69	93
Costal et al ^[117]	239	Adultes	83	82
D'inca et al ^[96]	67	Adultes	78	88
Dolwani et al ^[137]	148	Adultes	100	79
Tibble et al ^[44]	602	Adultes	89	79

a.5 Limites de la calprotectine

Des taux élevés de calprotectine ont été retrouvés chez des patients atteints de cancer du colon avancé, de même que sur des tissus intestinaux néoplasiques en comparaison avec des tissus normaux, une augmentation qui pourrait être expliquée par un recrutement accru de polynucléaires neutrophiles par la tumeur et ceci en passant par des facteurs chimiotactiques. ^[100, 101, 102]

Les données ne sont cependant pas toujours concordantes, selon d'autres études et notamment les travaux de Roon et al ^[57], malgré la sensibilité et la spécificité dans le suivi des MICI, la calprotectine fécale ne peut pas permettre de dépister les néoplasies colorectales.

La calprotectine fécale n'est pas fiable non plus, pour l'exclusion des pathologies suivantes : Les colites microscopiques, la maladie coeliaque, l'intolérance au lactulose et le screening des polypes colorectaux. ^[112]

La calprotectine ne permet pas de distinguer entre MC et RCH. ^[128]

Certaines études démontrent que l'utilisation d'AINS pourrait entrainer une augmentation des taux de la calprotectine, ceci étant dû à une entéropathie induite par les AINS chez des patients non atteints de MICI. ^[70, 71]

Tout saignement supérieur à 100ml incluant les menstruations, peut entrainer une augmentation des taux de la calprotectine fécale. ^[72]

Le taux de calprotectine fécale semble également varier au cours de la journée chez les patients atteints de RCH. Il est donc important de toujours recueillir l'échantillon fécal à la même heure, afin d'obtenir les résultats les plus fiables, et on recueille habituellement l'échantillon lors des premières selles matinales. ^[111]

Le taux de calprotectine peut être lié à la concentration des selles elles-mêmes, donc son taux pourrait se voir augmenté sans qu'il y ait réellement plus de protéine, mais plutôt parce qu'elles sont plus concentrées. ^[3]

Tant que les valeurs de la calprotectine se verront augmenter face à des situations entrainant la migration des neutrophiles vers l'intestin (infection intestinale, cancer), la sensibilité de cette dernière ne sera pas aussi élevée que voulu. ^[73]

b- Les autres marqueurs fécaux

Plusieurs autres marqueurs d'origine fécale ont été proposés dans l'évaluation et le suivi des MICI ^[75]: c'est l'exemple du TNF α fécal, sensible aux conditions de recueil et de conservation et donc moins reproductible, et spécifique des formes coliques pures ^[48], de la lactoferrine, de l' α 1-antitrypsine, de la myéloperoxydase ou de la leucocyte estérase ^[76].

Plus récemment, Langhorst et son équipe ^[77] ont souligné l'intérêt du dosage des marqueurs fécaux comme la lactoferrine, la calprotectine et la PMN-élastase pour différencier les formes actives de MICI et ils ont démontré leur supériorité par rapport à d'autres paramètres comme la CRP.

L'étude de Kapel et al. ^[78] s'intéresse à un nouveau marqueur fécal utile dans le suivi des MC et des RCH, la β 2 défensine. D'autres études sont aujourd'hui nécessaires pour infirmer ou confirmer la contribution de ces différents marqueurs fécaux dans le suivi des MICI.

Wagner et al ^[55] ont démontré la supériorité de la calprotectine fécale sur la myéloperoxydase ou la protéine éosinophile fécales au cours du suivi de l'efficacité thérapeutique des MICI de l'adulte.

2-3 Examens endoscopiques

Les examens endoscopiques associés à l'analyse des prélèvements biopsiques par l'anatomo-pathologiste sont les examens clés pour le diagnostic positif, et le bilan d'extension des MICI. L'endoscopie est également utile pour juger de l'efficacité thérapeutique.

La coloscopie avec iléoscopie est l'examen clé, elle permet d'orienter le diagnostic, d'apprécier la sévérité de la poussée, de pratiquer des biopsies étagées et de diagnostiquer une dysplasie. On peut aussi réaliser une coloscopie courte avec biopsies (rectosigmoïdoscopie).

L'endoscopie oeso-gastroduodénale avec biopsies est systématique dans le bilan initial d'une maladie de Crohn, on note une atteinte du tractus digestif supérieur dans plus de 5% des cas. L'endoscopie est aussi thérapeutique car elle permet en cas de sténose courte, une dilatation pneumatique, voire la mise en place d'une endoprothèse. [24, 26, 59]

La vidéo capsule est également d'un apport considérable dans le bilan lésionnel, mais garde pour inconvénients le coût élevé et l'impossibilité de pratiquer des biopsies. [60]

L'entéroscopie est aussi un examen important, qui permet de visualiser une partie, ou tout l'intestin grêle grâce à un endoscope introduit par la bouche et/ou par l'anus (l'entéroscopie « haute » permet de visualiser le jéjunum, et l'entéroscopie « basse » permet de visualiser l'iléon).

a-Topographie des lésions

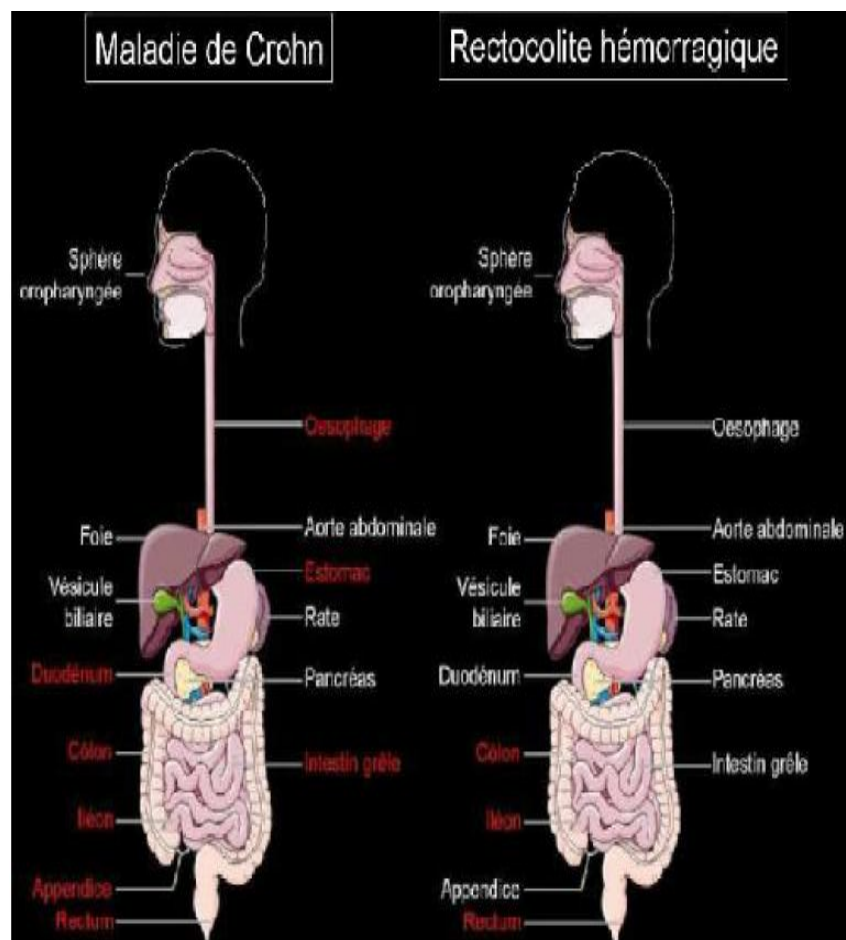


Figure 17:Schéma montrant la topographie lésionnelle de la MC et de la RCH. [44]

b-Aspects macroscopique des lésions [26]

Rectocolite hémorragique : Contrairement à la maladie de Crohn les lésions de la RCH s'étendent de manière continue, sans intervalle de muqueuse saine, à partir de la ligne pectinéale pour atteindre une portion plus ou moins importante du rectum et du colon. Le rectum est presque systématiquement atteint. L'aspect macroscopique des lésions telles qu'on peut les voir en endoscopie est celui d'une muqueuse rouge, granitée, fragile, saignant au contact. Des ulcérations

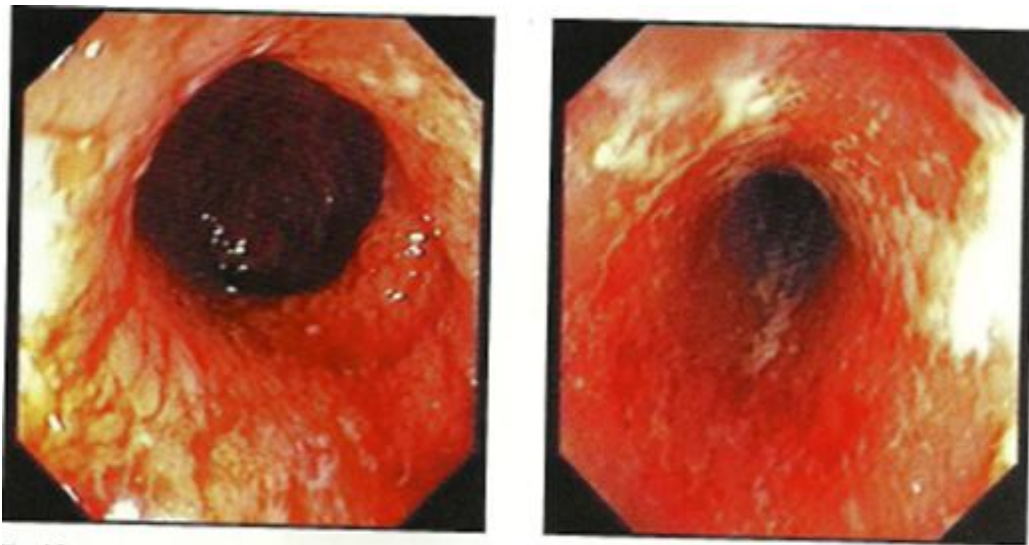
peuvent se voir dans les formes plus sévères de la maladie et dans les colites graves elles sont étendues, profondes, décollant des lambeaux muqueux ou ne laissant plus persister que quelques îlots muqueux. Les pseudo polypes constituent des cicatrices exubérantes.

Maladie de Crohn : Les lésions atteignent principalement la région iléo-colique mais peuvent toucher tout le tube digestif, de la bouche à l'anus. On observe en général une combinaison de lésions élémentaires telles que : l'érythème, des ulcérations de taille variable : aphtoïdes au début, puis souvent serpigneuses ou en carte de géographie. Le processus inflammatoire est souvent discontinu, avec des segments d'intestin normaux séparant des segments atteints. Dans les formes sévères, les ulcérations sont profondes; les sténoses souvent ulcérées ; les fistules se prolongent dans le méso, la paroi ou un viscère voisin.

L'atteinte est souvent transmurale, avec un fort épaissement pariétal. On observe en tomographie ou lors de la chirurgie une sclérolipomatose des méso.



Rectocolite hémorragique avec développement de pseudo polypes ^[63]

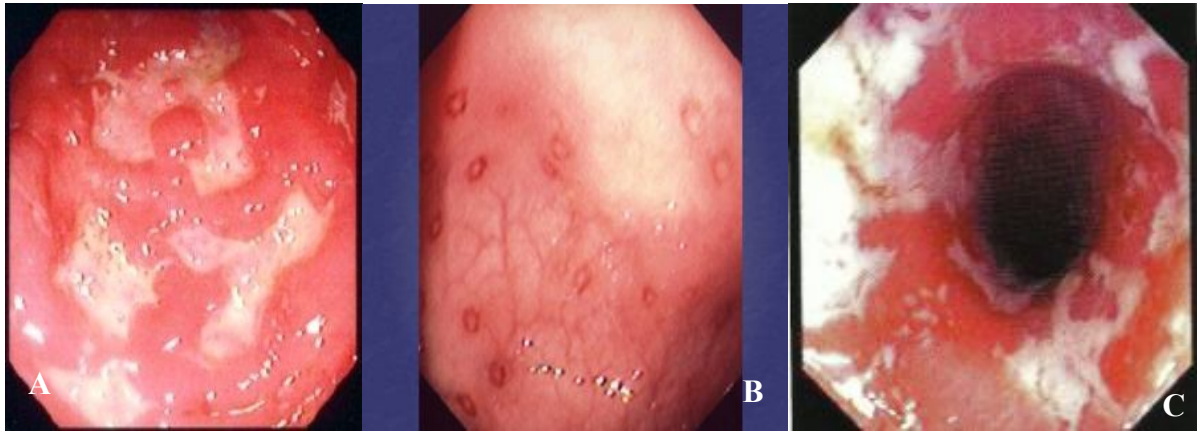


Rectocolite hémorragique avec ulcérations multiples ^[63]



Aspect d'une colite aigue grave avec ulcérations profondes
(Service de gastroentérologie clinique HMIMV)

Figure 18: Aspects endoscopiques de la rectocolite hémorragique



A : ulcération aphtoïdes ^[62]

B–C : lésions sévères d'ulcération en carte géographique ^[62]



D: Friabilité de la muqueuse de l'iléon terminal, avec érythème et hyperplasie lymphoïde ^[127]

E: Inflammation du colon sigmoïde, avec ulcérations linéaires et serpigineuses ^[127]

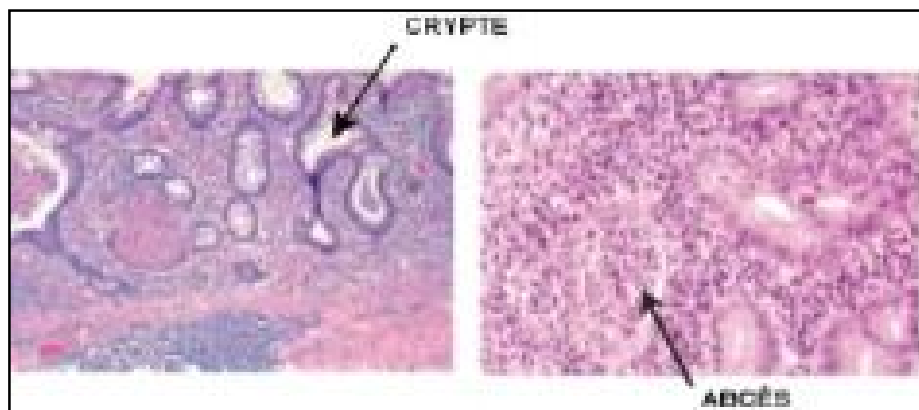
Figure 19: Aspects endoscopiques de la maladie de Crohn

c- Anatomopathologie ^[26]

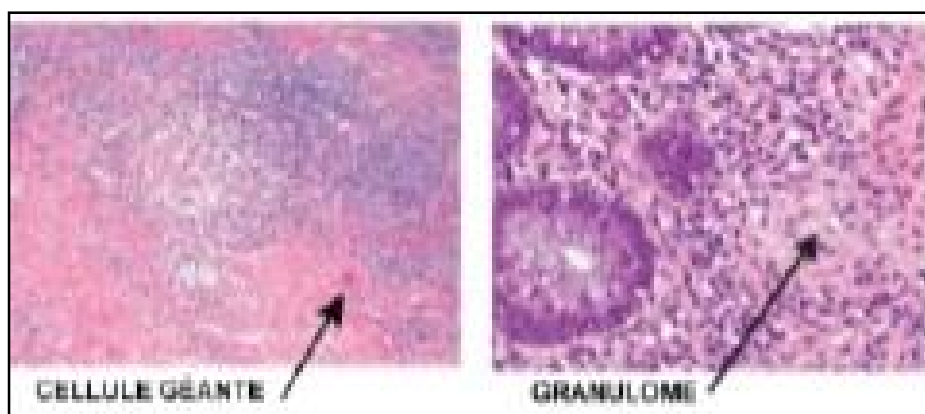
L'anatomopathologie est essentielle au diagnostic. L'examen histologique repose le plus souvent sur des prélèvements biopsiques qui n'intéressent que la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse. L'étude des pièces opératoires permet une étude de toutes les couches de la paroi.

Tableau 5: signes endoscopiques et histologiques dans la MC et la RCH ^[64]

Stade	Maladie de Crohn	RCH
Stade précoce	-Lésions muqueuse aphtoïdes -Taches rouges	-Hémorragies pétéchiales -hyperhémie -fragilité augmenté
Stade de poussée	-ulcérations isolées, relief en pavés -fissures, fistules	-ulcérations confluentes
Stade tardif	-Cicatrices, sténoses	-perte des haustrations -pseudo polypes
extension	-discontinue en direction de l'anus, environ 20% d'atteinte rectale, le plus souvent iléite terminale.	-continue en direction de la bouche, le plus souvent atteinte rectale.
histologie	-atteinte transmurale de la paroi intestinale, granulome épithélioïde, épaissement fibreux de la paroi intestinale	-atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse, abcès cryptiques, atrophie muqueuse à un stade tardif



A : RCH désorganisation de la muqueuse et présence d'abcès



B : MC présence des granulomes

Figure 20 : caractéristiques anatomo-pathologiques des MICI ^[65]

L'endoscopie représente le gold standard pour poser le diagnostic de MICI et pour évaluer l'extension de l'atteinte intestinale.

Elle nécessite néanmoins une préparation du colon du patient, le plus souvent en ambulatoire par l'ingestion de PEG (poly éthylène glycol), étape obligatoire pour nettoyer le colon de toutes les matières fécales pouvant altérer l'observation.

Une administration d'un calmant est nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation par un anesthésique, le passage au niveau des différents segments pouvant être assez pénible pour le patient.

C'est un examen invasif, et de ce fait les risques de complications sont toujours présents : le risque de perforation lorsque l'inflammation est importante n'est pas négligeable, ce qui implique lorsque c'est le cas que l'examen se limite à une sigmoidoscopie, en attendant une amélioration de l'état inflammatoire, permettant la réalisation de la coloscopie avec éventuellement des biopsies.

L'endoscopie est l'examen clé pour le diagnostic des MICI, mais reste donc une méthode invasive, mal tolérée, de cout élevé, nécessitant une préparation et un operateur qualifié.

2-4 Examens radiologiques :

La radiologie conventionnelle est utile pour le diagnostic, l'évaluation de la longueur des segments atteints pour le bilan d'extension en amont des lésions sténosantes, et en cas d'échec de l'endoscopie.

Le diagnostic des complications abdominales est du domaine de l'échographie, de l'abdomen sans préparation, et surtout du scanner, en particulier pour la recherche d'abcès, de phlegmons, d'occlusions intestinales, d'un pneumopéritoine ou d'une colectasie.

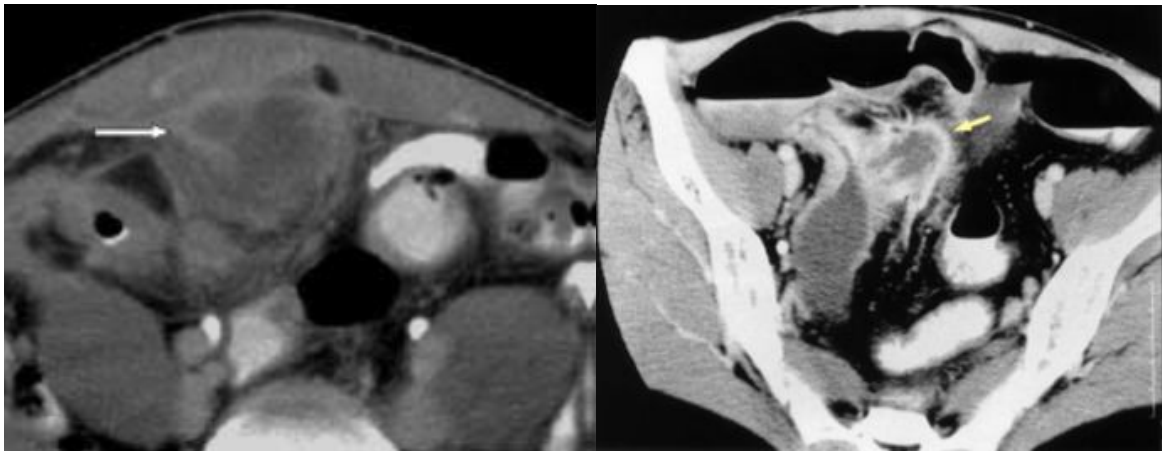
Le transit du grêle qui peut mettre en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules, a été pendant longtemps un examen systématique. Il est actuellement remplacé par l'entéroscanner qui permet la détection des lésions de la maladie de Crohn au stade précoce ainsi que des fistules entérales, ou mieux par l'entéro-

IRM, qui est une technique de choix pour l'exploration de l'intestin grêle au cours de la maladie de Crohn, car elle permet de dresser une cartographie complète et précise des lésions, elle étudie mieux les trajets fistuleux et les abcès pelviens et a de nombreux avantages : le caractère non irradiant, non invasif, indolore et donc renouvelable. L'entéro-IRM de diffusion a un intérêt dans l'évaluation de l'activité d'une sténose grêlique (inflammatoire ou fibreuse) [59, 60, 66]



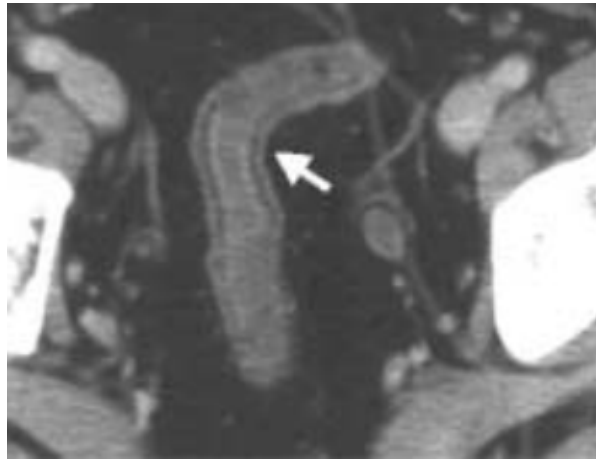
TDM montrant le « signe du peigne » correspondant à une dilatation des vaisseaux droits au sein d'un mésentère élargi par la prolifération fibrograisseuse.

Figure 21: Maladie de Crohn en poussée. ^[60]

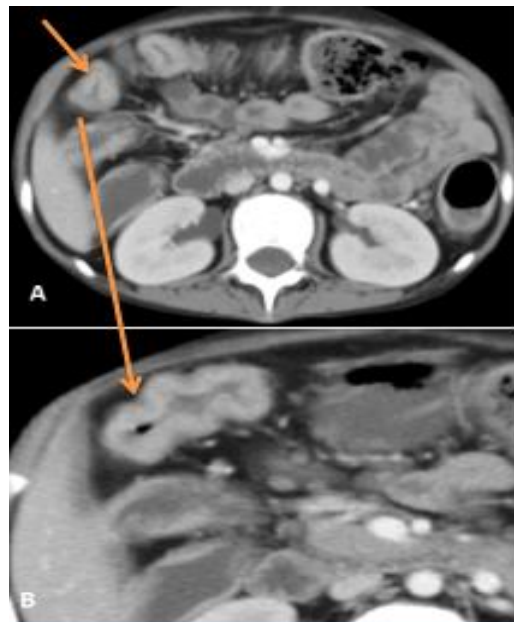


TDM montrant un abcès pelvien. TDM montrant un abcès péri-iléal.

Figure 22: Maladie de Crohn compliquée. ^[60]



TDM montrant un épaississement pariétal du colon sigmoïde avec aspect tubulé au cours de la RCH. ^[60]



A-B : TDM en coupe axiale objectivant un épaississement pariétal de l'ensemble du cadre colique associé à une légère infiltration de la graisse péri-colique au cours de la RCH. ^[63]

Figure 23: Recto-colite hémorragique ^[60]

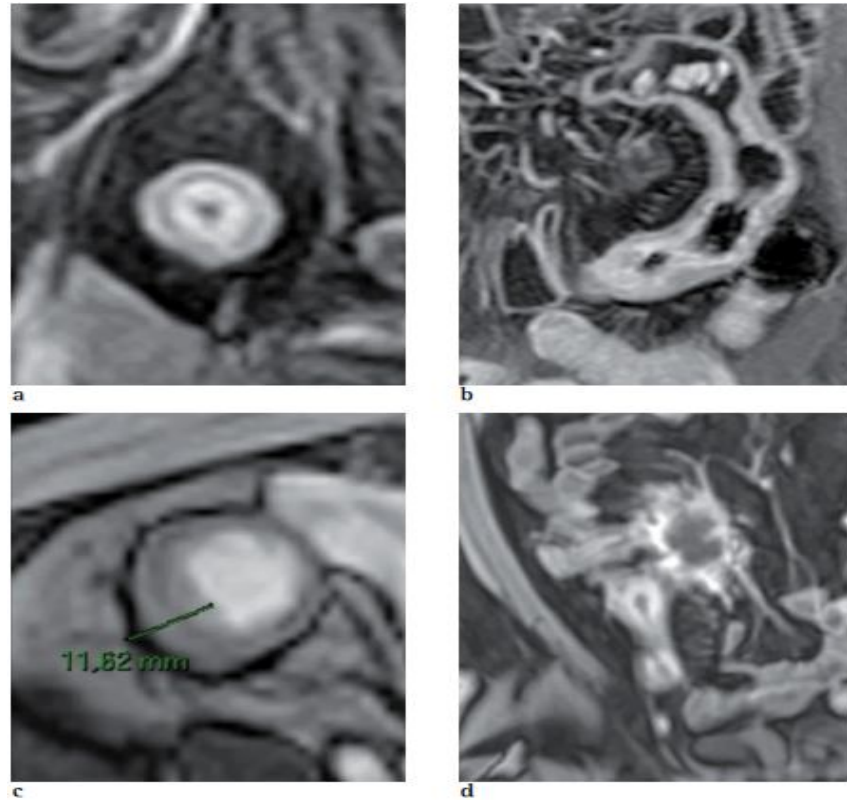


Figure 24: Entéro-IRM montrant des signes radiologiques caractéristiques de la présence d'inflammation au cours de la maladie de Crohn. ^[67]

- a. Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : important épaissement pariétal avec prise de contraste en cocarde, sclérolipomatose.
- b. Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : épaissement pariétal, prise de contraste intense, signe du peigne.
- c. Coupe axiale en pondération T2 : épaissement pariétal, hyper signal relatif pariétal.
- d. Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : épaissement pariétal, rehaussement pariétal intense et fistule avec abcès.

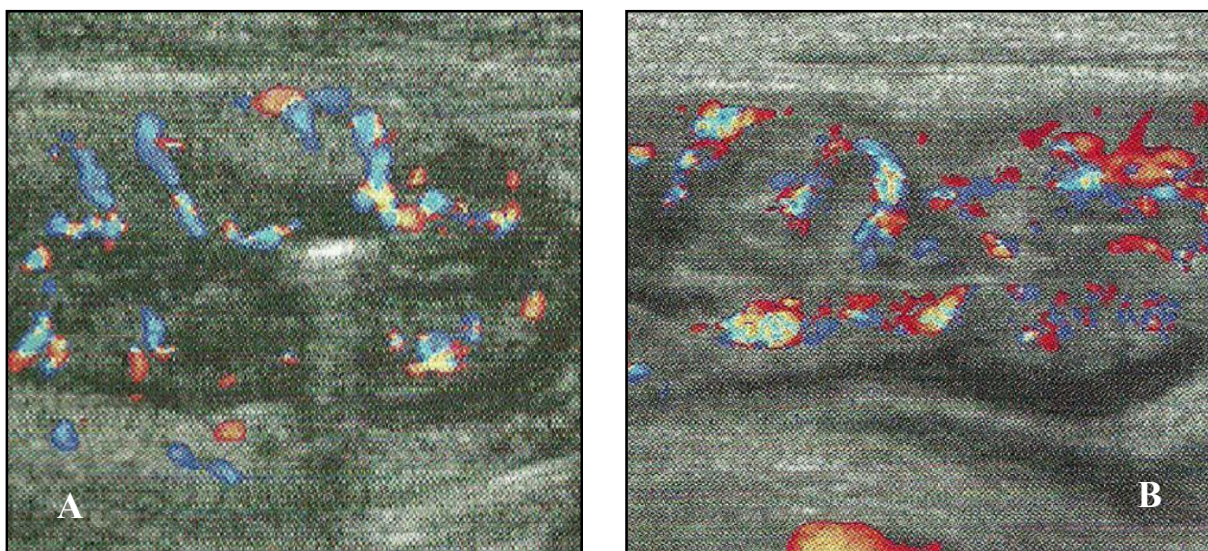


Figure 25 : maladie de Crohn à l'échodoppler. ^[68]

A : vascularisation anormale au niveau du côlon descend, hyperémie inflammatoire

B : visualisation de la dilatation pré-sténotique au niveau du petit intestin

L'imagerie est donc utile pour localiser l'atteinte de la maladie, pour mettre en évidence certaines complications, mais expose à des rayons X, garde un cout élevé et a une sensibilité et une spécificité suboptimale.

3- Diagnostic de sévérité

L'évaluation de l'activité de la maladie et de son degré de sévérité est importante pour apprécier l'évolution, la réponse au traitement, ainsi que pour confirmer la réussite de ce dernier.

SCORES CLINICO-BIOLOGIQUES

3-1 Critères de truelove et Witt

Ces critères reposent sur des signes cliniques, généraux et biologiques.

Tableau 6: classification de truelove et Witt ^[64]

Paramètres	Poussée légère	Poussée moyenne	Poussée sévère
Diarrhée	<4	4-5	≥6
Sang/mucus	+	++	+++
Température	Normale	<38° c	≥38°c
Fréquence cardiaque	Normale	≤90/min	>90/min
Hémoglobine	Normale	>7.5g/dl	≤7.5g/dl
VS	≤30mm à la première heure	>30mm à la première heure	>30mm à la première heure

3-2 Score de Lichtiger :

Ce score repose uniquement sur des paramètres cliniques.

Tableau 7: Score de Lichtiger ^[69]

Symptômes	score
Diarrhée	
0-2	1
3-4	2
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhée nocturne	
Non	0
Oui	1
Sang dans les selles	
0	0
Inf à 50	1
Sup à 50	2
100	3
Incontinence fécale	
Non	0
Oui	1
Douleur abdominale	
Aucune	0
Modérée	1
Moyenne	2
Sévère	3
Etat général	
Parfait	0
très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Terrible	5
Douleur à la palpation abdominale	
Aucune	0
Modérée et localisée	1
Modérée à moyenne et diffuse	2
Importante	3
Anti-diarrhéiques	
Non	0
Oui	1

3-3 Indice de Best ou CDAI :

Souvent utilisé, car plus facile à pratiquer. Mais cet indice n'est fiable que si les données sont collectées au fur et à mesure. ^[43]

Tableau 8: indice de BEST ou CDAI ^[74]

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3									2	
Bien-être général : • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (loperamine ou opiacés) • non = 0 • oui = 1									30	
Masse abdominale : • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5									10	
Hématocrite* : • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

- CDAI < 150 : MC inactive
- 150 < CDAI < 450 : MC active
- CDAI > 450 : MC sévère.

3-4 Score de Harvey Bradshaw :

Tableau 9:Score de Harvey Bradshaw ^[74]

	Valeur
Bien-être général : • bon=0 • moyen=1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4	
Douleurs abdominales : • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3	
Selles liquides : nombre/jour	
Masse abdominale : • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	
- Score < 4 : maladie inactive - Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	- Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée - Score supérieur à 12 : maladie active sévère

IV.5 Diagnostic différentiel :

Selon les symptômes et lésions inaugurales, le diagnostic différentiel des MICI doit envisager dès la première poussée toutes les autres causes d'inflammation et/ou d'ulcération du tractus digestif et/ou de diarrhée.

Les affections en cause sont principalement représentées par :

- les colites ischémiques, le plus souvent chez le sujet âgé (plus de 90% des colites ischémiques surviennent chez des patients de plus de 70 ans); elles sont dues le plus souvent à un bas débit dans le territoire de l'artère mésentérique inférieure.
- Les colites microscopiques (collagène et lymphocytaire) survenant préférentiellement chez le sujet jeune ;
- les colites infectieuses : faciles à identifier lorsque la coproculture est positive et que l'évolution sous antibiotiques est rapidement favorable.
- les colites médicamenteuses : aux anti-inflammatoires non stéroïdiens particulièrement. Les colites aiguës de novo aux AINS peuvent être difficiles à différencier d'une poussée inaugurale de MICI, d'autant plus qu'une prise d'AINS peut être le facteur déclenchant d'une authentique MICI. L'évolution favorable à l'arrêt des AINS est, en dernière instance, le meilleur indice en faveur d'une colite aigue aux AINS. ^[106]
- les atteintes radiques du tractus digestif ;
- la maladie cœliaque et ses complications.

- La tuberculose intestinale : doit être discutée chez les malades, le Maroc étant un pays d'endémie tuberculeuse. Le diagnostic différentiel avec la MC est facile si la TI est associée à une localisation pulmonaire ou péritonéale, plus difficile lorsqu'elle est isolée. Les lésions intestinales de la TI atteignent la région iléocœcale dans 90% des cas ^[104, 105]. Ces lésions peuvent être à l'origine de sténoses, de masses et de perforations. Les éléments cliniques en faveur de la TI sont une fièvre élevée sans abcès, l'absence de lésion anopérinéale, l'absence de rectorragies. ^[106]

Tableau 11: Principales différences entre RCH et MC ^[109]

	MC	RCH
EPIDEMIOLOGIE	Prévalence des MICI= 110/100.000	
Sexe ratio (F/H)- Age	0.9 – 27 ans (6 à 83)	0.5 – 36 ans (4 à 83)
PATHOGENIE	Evolution par poussées et par remissions	
Génétique	Oui +++, mutation homozygote CARD15 (chromosome 16)	Oui+
Environnement	Tabac, infection	Tabac : facteur protecteur ?
MACROSCOPIE		
Muqueuse saine	Par intervalles avec lésions hétérogènes	Pas d'intervalles avec lésions homogènes
Type	Erythème en plaques, ulcérations aphtoides, fistules, sténoses, sclérolipomatose.	Aspect granité fragile, pus, glaires, ulcérations.

HISTOLOGIE		
Infiltrats	Lymphoplasmocytose, granulomes tuberculoïdes	PNN= cryptites
Mucosécrétion	Conservée	Diminuée
COMPLICATIONS	Fistules, abcès, sténose, dénutrition, retard staturo-pondéral, résections étendues, cancers, perforations.	Perforations hémorragiques, cancers+++, colectasies.

CLINIQUE		
Signes digestifs	Diarrhées (+/-sanglante), douleurs abdominales, anorexie, vomissements, signes (sub)occlusifs (Koenig), signes anaux (douleur anale)	Emissions glairo-sanglantes Ténesmes, épreintes Coliques abdominales
Signes généraux	Fièvre, amaigrissement, dénutrition, anémie ferriprive, Syndrome inflammatoire	
Signes extra-digestifs	Arthralgies et arthrites périphériques, sacro-iléite, pelvi spondylite, uvéite, érythème noueux, pyoderma	Cholangite sclérosante
CLASSIFICATION DE MONTREAL DE 2006 (Critères)		

IV.6 Discussion des résultats de l'étude :

Notre étude a pour objectif de comparer la calprotectine fécale chez des patients atteints de MICI par rapport à un groupe contrôle sain, et de la comparer aux autres marqueurs cliniques et biologiques, mettant ainsi en évidence sa contribution dans le diagnostic des MICI.

Notre travail a porté sur des patients dont le diagnostic de MICI a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques avec analyse anatomopathologique, ainsi que sur un groupe contrôle sain.

Notre étude est comparable aux publications de la littérature dans l'âge du diagnostic pour la MC (avec une moyenne d'âge de 26,4 ans), La RCH quant à elle (avec une moyenne d'âge de 28,25 ans) se situe en dessous du pic de fréquence décrit dans la littérature.

Notre étude concorde avec les données de la littérature dans la surreprésentation de la MC (70% MC vs 30% RCH).

Dans la répartition par sexe, en revanche, on ne retrouve pas la surreprésentation féminine de la MC et le sex-ratio dans notre groupe RCH est de 1.

Les taux de calprotectine fécale observés, varient significativement entre le groupe MICI et le groupe témoin ($p < 0,0001$).

La différence entre les moyennes des groupes RCH vs groupe témoin est significative ($p < 0,0001$), et est de 1922,7 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95% [1034,8 – 2810,7]).

Le résultat est aussi statistiquement significatif ($p < 0,0001$) pour la différence de moyennes entre la MC vs groupe témoin = 1625,9 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95% [900,9-2350,9]). Ces résultats rejoignent ceux de la littérature.

En effet, l'équipe Costa et al ^[117] a étudié les différences de la calprotectine fécale chez l'adulte atteint de RCH et de l'adulte sain. La calprotectine moyenne retrouvée chez 82 patients RCH était de 167µg/g, contre 11 µg/g chez 34 patients sains.

L'équipe Tibble et al ^[118] a également publié une étude qui retrouvait une valeur de calprotectine fécale moyenne de 455µg/g chez 116 patients atteints de MC, contre une valeur de 10µg/g chez 56 adultes sains.

Ceci se confirme également chez l'enfant, à travers l'étude de Nissen et al, qui trouve une calprotectine moyenne de 237 µg/g chez 18 enfants atteints de MICI, contre 17 µg/g chez 21 enfants sains. ^[119]

Plus récemment, l'équipe Walkiewicz et al ^[52] ont comparé les valeurs de calprotectine fécale chez 32 enfants MICI et 34 témoins sains. Le groupe MICI avait des valeurs de calprotectine fécale statistiquement supérieures au groupe témoin. 90% des patients suivis pour MC, en rechute clinique, avaient une calprotectine fécale supérieure à 400µg/g. 89% des patients MC ayant une valeur inférieure à 400 µg/g, étaient en rémission clinique.

Xiang et al ^[138] trouvent des concentrations de CF chez des patients avec une RCH active significativement supérieures à celles des patients avec une RCH inactive, elles mêmes significativement supérieures à celles du groupe contrôle sain.

A noter qu'on ne retrouve pas de différence significative dans les valeurs de la CF entre les groupes MC vs RCH ($p=1$), elle ne permet donc pas de distinguer entre ces deux pathologies. Ceci étant conforme aux données de la littérature. ^[55, 128]

Les résultats obtenus sur les autres paramètres biologiques sont moins performants. Dans la MC, on note des stigmates d'inflammation avec la VS et la CRP significativement augmentées par rapport au groupe témoin (respectivement $p= 0,012$ et $p=0,032$) et l'hyperplaquettose ($p=0,06$). On ne trouve pas par contre d'augmentation significative des taux de la VS, de la CRP et des PQ dans la RCH ($p=1$). On ne constate pas de modifications significatives de l'hémoglobine dans chacun des groupes.

Ces données sont retrouvées dans quatre études réalisées, et qui s'interrogeaient sur la précision de la CF dans le diagnostic des MICI, les résultats obtenus trouvaient qu'elle était supérieure à celles de la VS et CRP classiquement recommandées. [128, 139]

En effet la CRP et la VS reflètent les conséquences systémiques de l'inflammation, et ont été proposés comme marqueurs de rechutes cliniques des MICI avec divers degrés de succès. Ceci est du à leur caractère non spécifique puisqu'elles sont affectées par une variété de maladies non intestinales, et plus important ne mesurent pas directement l'inflammation intestinale. [41]

C'est dans ce sens qu'une étude récente [3] a tenté de mettre en évidence l'intérêt de la mesure de la CF associée au dosage de la CRP pour poser l'indication de l'iléo-coloscopie au cours du suivi des patients atteints de MC. Ainsi, 41% d'iléo-coloscopies pourraient être évitées chez des patients en rémission clinique, dont la CRP est supérieure à 10mg/l ou la calprotectine supérieure à 200µg/g, et chez qui la diminution ou l'arrêt du traitement avait été discuté, puisqu'elles montreraient des lésions endoscopiques dans 90% des cas.

58% d'iléo-coloscopies pourraient être évitées chez des patients présentant des symptômes cliniques, dont la CRP est supérieure à 5mg/l et la calprotectine supérieure à 200 µg/g, et chez qui on veut s'assurer de l'activité de la maladie, puisqu'elles confirmeraient des lésions actives dans 75 à 89% des cas. Chez les patients dont l'un ou l'autre des marqueurs seraient inférieurs à ces seuils, il est préférable de réaliser l'endoscopie puisque des lésions actives peuvent être retrouvées chez près d'un tiers des patients.

Cette étude a trouvé un seuil adéquat de CF à 200µg/g, et un seuil de 10mg/l pour les patients en rémission clinique, et de 5mg/l pour les patients en poussée pour la CRP.

La prise en compte des deux marqueurs n'améliore pas les sensibilités et spécificités, mais leur association permet de diminuer les indications de coloscopie sans augmenter le nombre de patients mal classés.

Dans l'étude d'Eder et al ^[123] réalisée sur 31 patients MC et 12 patients TFI, une corrélation a été démontrée entre la CF et la CRP, et une discordance entre la CF et l'hémoglobine.

Tous nos patients MICI étaient en poussée clinique, avec un score moyen de Lichtiger de $11 \pm 2,7$ [9 – 15] pour le groupe RCH, et un score moyen de Harvey Bradshaw de $9,6 \pm 3,9$ [6 – 20] pour le groupe MC. Les taux de la calprotectine fécale retrouvés chez nos patients étaient élevés. Ceci laisse supposer une corrélation du taux de calprotectine fécale aux scores d'évolutivité clinique.

Cette corrélation a été démontrée dans la littérature à travers l'étude de Sipponen T et al ^[120] et l'étude de Jones et al ^[121] qui retrouvaient respectivement une

corrélation R de la calprotectine avec l'indice clinique CDAI de 0,397 et de 0,23 chez des patients porteurs de la MC.

L'équipe Wagner M et al ^[55] a trouvé une corrélation significative entre le score HB et la CF ($R= 0,7804$, $p< 0,01$) chez les patients MC, mais ne la retrouve pas chez les patients RCH ($R= 0,0424$, $p< 0,01$)

Schoepfer AM et al ^[122], Langhorst J et al ^[77], ainsi que d'autres études ^[99, 130, 131], trouvent une discordance entre les résultats de la CF et ceux des scores cliniques.

La corrélation de la CF avec les scores d'évolutivité clinique reste donc inconstante dans la littérature. Ceci pourrait s'expliquer, par le fait que ces systèmes de classification soient basés principalement sur des critères subjectifs, donc pas totalement fiables. En partie à cause de cela, la corrélation entre les indices d'activité classiques et les lésions endoscopiques et histologiques est loin d'être parfaite. ^[129]

Nous n'avons pas pu démontrer la corrélation de la CF avec les données endoscopiques et histologiques dans notre étude.

Elle a été néanmoins rapportée dans la littérature à travers le travail de Roseth et al ^[126], qui a montré que des adultes atteints de RCH active selon les systèmes de classement endoscopiques et histologiques, présentaient des concentrations de CF supérieures aux adultes atteints de RCH inactive, ou ayant une coloscopie normale.

Bunn et al ^[47] ont reproduit ces résultats chez les enfants atteints de MICI, montrant une corrélation étroite entre les concentrations de la CF et les scores d'inflammation à la fois endoscopiques et histologiques.

Costa F et al, Fagerberg UL et al ^[45, 46], ont mené des études qui ont montré que la sécrétion de la calprotectine fécale est le reflet de l'activité endoscopique et histologique des RCH.

Ceci se confirme à travers l'étude de Wagner M et al ^[55], au cours de laquelle les patients RCH présentant avec une activité inflammatoire histologique évidente, ont obtenu des taux de CF supérieurs aux patients RCH sans activité inflammatoire après 4 à 8 semaines de traitement ($p < 0,05$). Aucune différence n'a été notée chez les patients MC.

Il est à noter que les concentrations de la calprotectine fécale ont été retrouvées corrélées de manière plus étroite avec les résultats histologiques qu'avec l'aspect macroscopiques (endoscopique) des lésions^[47], ceci pourrait suggérer que ce marqueur biologique est plus sensible que l'endoscopie dans l'évaluation de l'activité des MICI.

Notre étude nous a permis d'affirmer que la CF augmente significativement au cours des MICI, que sa précision est significativement supérieure à celles des autres marqueurs biologiques (VS, CRP, PQ et Hb), et qu'il existe une probable corrélation entre les taux de la CF et les scores d'évaluation clinique.

RECOMMENDATIONS

La calprotectine fécale est un marqueur sensible et spécifique de l'inflammation du tube digestif, elle permet donc :

- La détection de l'inflammation intestinale.
- Un diagnostic d'exclusion des troubles fonctionnels intestinaux.
- L'orientation des patients vers un examen coloscopique lorsque c'est nécessaire, évitant ainsi des examens invasifs inutiles et parfois traumatisants pour le patient.
- Le suivi des patients atteints de MICI, évitant des examens endoscopiques répétés et de prévoir les éventuelles rechutes avec poussées inflammatoires.

A la lumière de nos résultats préliminaires, il paraît intéressant d'introduire ce paramètre dans le diagnostic des MICI, cependant, d'autres études, longitudinales, prospectives, avec re-convocations systématiques rapprochées pour évaluation clinique, biologique, endoscopique et dosage de la calprotectine fécale sont nécessaires pour apprécier de manière plus fine le rôle de cette dernière.

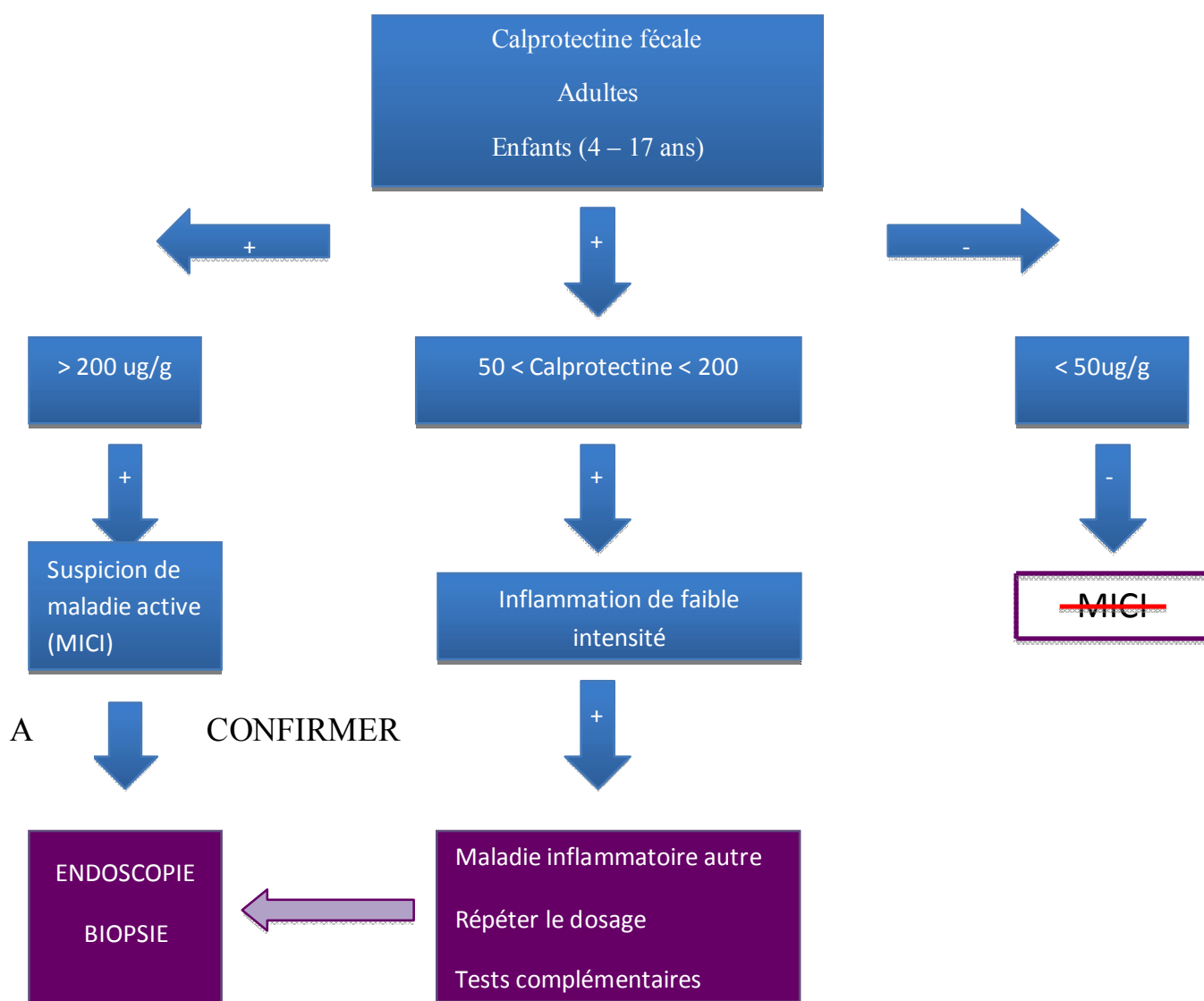
La calprotectine devrait être demandée de manière systématique aux patients avec suspicion de MICI, en se basant, momentanément, sur les seuils établis par le laboratoire de parasitologie du CHU de Lille, en attendant une étude marocaine randomisée, plus large, qui nous permettra de déterminer nos propres seuils.

Celui ci, considérant :

- La valeur de 50 $\mu\text{g/g}$ de selles, comme seuil de positivité chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans.

- Des valeurs comprises entre 50 et 200 $\mu\text{g/g}$ comme indicateur d'inflammation de faible intensité pouvant avoir diverses origines (infectieuses, néoplasiques, inflammatoires...)
- Des valeurs supérieures à 200 $\mu\text{g/g}$ comme indicateur de maladie organique active.

Ceci est résumé dans le schéma ci dessous.



CONCLUSION

On retiendra au final que la calprotectine est un marqueur non invasif, reflétant l'inflammation digestive, qui pourrait apporter un véritable plus à la réflexion des gastroentérologues dans leurs démarches diagnostiques.

Sa capacité à évaluer l'inflammation, d'exclure les syndromes fonctionnels, de prédire les éventuelles rechutes, fait de la calprotectine un marqueur indispensable dans le suivi des patients atteints de MICI, permettant ainsi au clinicien une anticipation des rechutes lors d'échecs thérapeutiques, ainsi qu'une meilleure prise en charge du patient afin d'éviter les complications graves liées à ces maladies.

ANNEXE

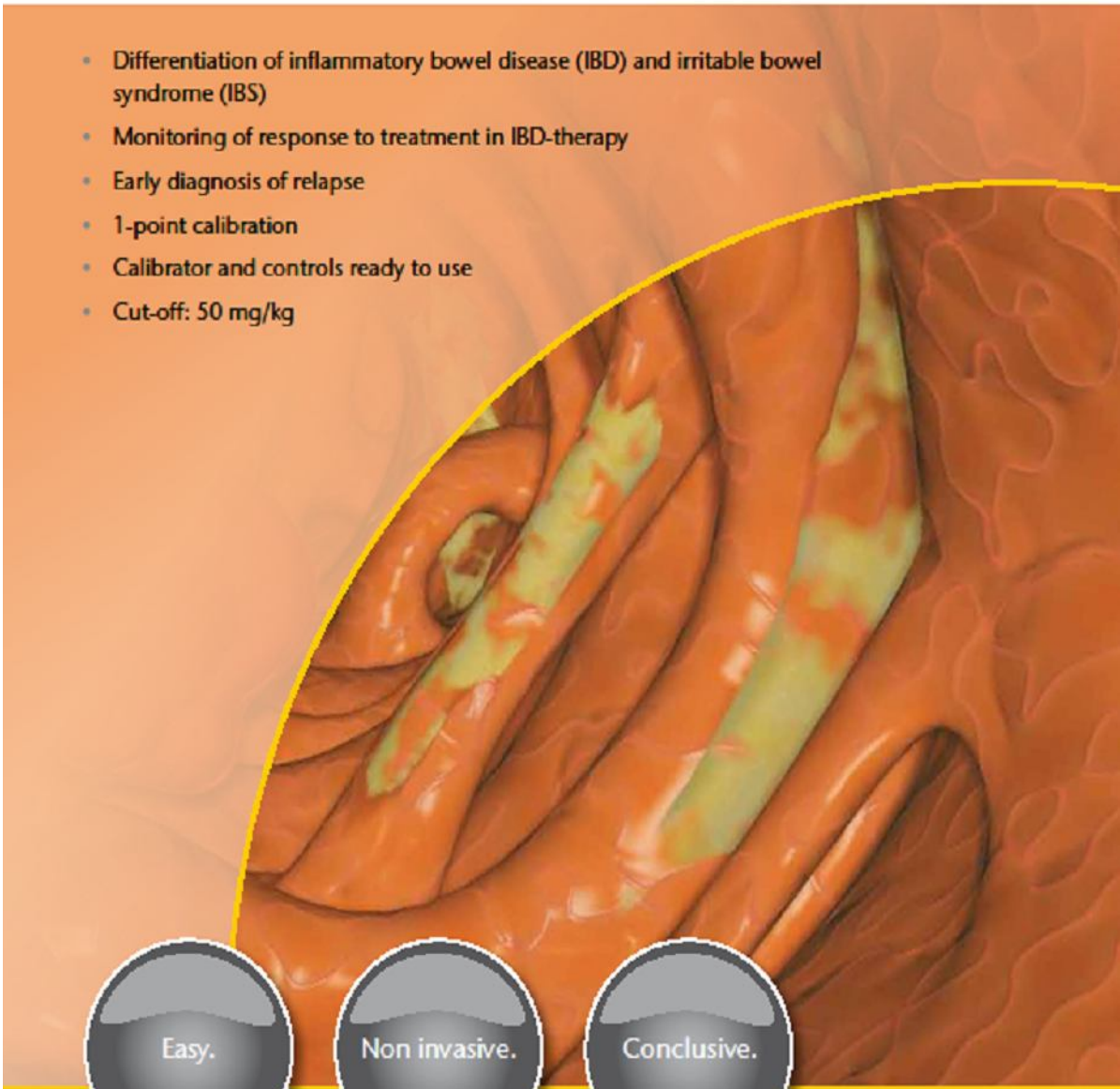
R-Biopharm AG



RIDASCREEN® Calprotectin New!

Marker of inflammation in chronic bowel disease

- Differentiation of inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS)
- Monitoring of response to treatment in IBD-therapy
- Early diagnosis of relapse
- 1-point calibration
- Calibrator and controls ready to use
- Cut-off: 50 mg/kg



Easy.

Non invasive.

Conclusive.

1. Intended use

For in vitro diagnostic use. RIDASCREEN® Calprotectin is an enzyme immunoassay for the quantitative determination of human calprotectin in stool samples.

2. Test principle

In RIDASCREEN® Calprotectin specific antibodies are used in a sandwich-type method.

Monoclonal antibodies against human calprotectin epitopes are applied to the surface of the well in the microwell plate. A suspension of the stool sample which is to be tested is pipette into the well of the microwell plate and incubated. After a washing step follows a second incubation phase together with a monoclonal antibody which is conjugated with horseradish peroxidase. In the presence of calprotectin, a sandwich complex forms which is made up of immobilised antibodies, calprotectin and conjugated antibodies. Unattached enzyme-labelled antibodies are removed during a further washing phase. After adding the substrate, the attached enzyme changes the colour of the previously colourless solution in the wells of the microwell plate to blue if the test is positive. On adding the stop reagent, the colour changes from blue to yellow. The absorbance is proportional to the concentration of calprotectin present in the sample.

3. Reagents provided

One kit is sufficient for 96 determinations.

plate	96 det	Microwell plate, 12 microwell strips (can be divided) in the strip holder; coated with monoclonal antibodies (mouse) against human calprotectin
Extract	100ml	Extraction buffer (3-fold conc.); Tris buffer; contains 0.05% NaN ₃
Diluent 3	100ml	Sample dilution buffer, protein-buffered NaCl-solution; contains 0.1% NaN ₃ ; ready for use; coloured red
Wash	100ml	Wash buffer (10-fold conc.), phosphate-buffered NaCl solution; contains 0.1 % Thimerosal and 0.1% detergent
Calibrator	1ml	Calibrator (for standard calibration); contains 0.1% ml NaN ₃ ; ready for use
Control +	1ml	Positive control ; contains 0,1% NaN ₃ ; ready for use
Low control +	1ml	Low positive control; contains 0.1% ml NaN ₃ ; ready for use
Conjugate	12ml	Peroxidase conjugated, monoclonal antibody (mouse) in stabilised protein solution; ready for use
SeroSC	12ml	Substrate; Hydrogen peroxide / tetramethylbenzidine (TMB); ready for use
SeroStop	12ml	Stop reagent, 1 N sulphuric acid; ready for use

4. Storage instructions

All reagents must be stored at 2 - 8 °C and can be used until the expiry date printed on the label. The diluted wash buffer can be used for a maximum of 4 weeks when stored at 2 - 8 °C.

The diluted extraction buffer can be used for 6 month when stored at 2 – 8 °C, at maximum till expiry of the concentrate. Microbial contamination must be prevented. After the expiry date, the quality guarantee is no longer valid. The aluminium bag containing the microwell strips must be opened in such a way that the clip seal is not torn off. Any microwell strips which are not required must immediately be returned to the aluminium bag and stored at 2 - 8 °C. The colourless substrate must also be protected from direct light to prevent it from decomposing or turning blue due to auto-oxidation. Once the substrate has turned blue, it must not be used.

5. Additional necessary reagents – and necessary equipment

5.1. Reagents

- Distilled or deionised water

5.2. Accessories

- Microbalance or RIDASCREEN® Stuhlröhrchen (Art. No. GZ3006)
- Vortex mixer (optional, see 9.4.)
- Micropipettes for 20 - 100 µl and 1 µl volume
- Measuring cylinder (1000 µl)
- Stop clock
- Microplate washer or multichannel pipette (300 µl)

- Microplate reader (450 nm, reference wavelength ≥ 620 nm)
- Filter paper (laboratory towels)
- Waste container containing 0.5 % hypochlorite solution

6. Precautions for users

For in vitro diagnostic use only.

This test must only be carried out by trained laboratory personnel. The guidelines for working in medical laboratories must be followed and the instructions for carrying out the test must be strictly adhered to.

The stool samples must be treated as potentially infectious and handled in accordance with the national safety regulations.

Samples or reagents must not be pipetted by mouth and contact with injured skin or mucous membranes must be prevented. When handling the samples, wear disposable gloves and when the test is finished, wash your hands. Do not smoke, eat or drink in areas where samples or test reagents are being used.

The wash buffer contains 0.1 % Thimerosal as a preservative. This substance must not be allowed to come into contact with skin and mucous membranes.

Calibrator, standards, positive control, low positive control, extraction and sample dilution buffer contain 0.05% resp. 0,1 % NaN₃ as a preservative. This substance must not be allowed to come into contact with the skin or mucous membrane.

Hydrogen peroxide can cause burns. Handle with care.

The stop reagent contains 1 N sulphuric acid. Avoid contact with the skin and clothing. If the skin is contaminated with the reagent, rinse it off with water.

All reagents and materials coming into contact with potentially infectious samples must be treated with suitable disinfectants or autoclaved at 121 °C for at least 1 hour. CAUTION: To prevent the formation of poisonous gases, any liquid waste containing stop reagent must be neutralised before adding to hypochlorite solution.

7. Sample collection and storage

The stool samples should be transported chilled where possible and stored at 2 - 8 °C before testing. If they are not used immediately after arrival (within 3 days after arrival), we recommend storage at -20 °C or lower. Avoid freezing and thawing the sample repeatedly. Stool samples should not be collected in transport containers which contain transport media with preservatives, animal sera, metal ions, oxidising agents or detergents since these may interfere with the RIDASCREEN® Calprotectin test.

8. Test procedure

8.1. General information

All reagents and the microwell plate must be brought to room temperature (20 - 25 °C) before use. The microwell strips must not be removed from the aluminium bag until they have reached room temperature. The reagents must be thoroughly mixed immediately before use. After use, the microwell strips (in sealed bags) and the reagents must be stored at 2 - 8 °C. Once used, the microwell strips must not be used again. The reagents and microwell strips must not be used if the packaging is damaged or the vials are leaking. In order to prevent cross contamination, the samples must be prevented from coming into direct contact with the kit components. The test must not be carried out in direct

sunlight. We recommend covering the microwell plate or placing film on it to prevent evaporation losses.

8.2. Preparing the wash buffer

Mix 1 part wash buffer concentrate Wash with 9 parts distilled water (1:10). Any crystals present in the concentrate must be dissolved beforehand by warming in a water bath at 37°C.

8.3. Preparing the extraction buffer

Mix 1 part extraction buffer Extract with 2 parts distilled water (1:3).Any crystals present in the concentrate must be dissolved beforehand by warming in a water bath at 37°C.When storing the diluted exctraton buffer for some time it may become turbid. This turbidity has no effect on its quality.

8.4. Preparing the samples

The stool samples should be stored continuously if possible at 2 - 8 °C before use. If they are not used immediately after arrival (within 3 days after arrival), we recommend storage at -20 °C or lower. Frozen samples should be slowly adapted to room temperature.

Weigh exactly 100 mg stool sample into a labelled test tube and then add exactly 5 ml diluted extraction buffer using a pipette .

Alternatively, between 80 and 130 mg of stool can be weighed in and suspended in a correspondingly reduced or increased volume (see tab. 1) of diluted extraction buffer (in order to make sure that the dilution ratio (1:50) is constant).

Tab.1: Data on the required amounts of diluted extraction buffer depending on the amount of stool weighed in

Weight (mg)	Volume (ml)
80	4.00
85	4.25
90	4.50
95	4.75
100	5.00
105	5.25
110	5.50
115	5.75
120	6.00
125	6.25
130	6.50

The stool suspension is homogenised by thoroughly mixing it on a vortex mixer, regardless of the method used to weigh in the stool sample. If the stool is in liquid form, use a pipette to take exactly 100 μ l and suspend it in exactly 5 ml diluted extraction buffer.

After this, samples should incubate at RT for 5 min, then be vortexed thoroughly again.

The homogenised suspension must then be centrifuged at above 3000 g for 10 minutes in order to sediment large stool particles.

Further dilute 20 µl of the clarified supernatant in 980 µl sample dilution buffer Diluent | 3.

Then use 100 µl finally diluted stool sample for testing.

8.5. First incubation

After placing a sufficient number of wells in the holder, add 100 µl of calibrator Calibrator

(1-point calibration procedure, in duplicate recommended), of sample dilution buffer Diluent | 3 (=negative control), of positive control Control | + and of the stool suspensions being analysed to the relevant wells. If used, also add 100 µl of the low positive control Low control | + to the relevant wells. Then incubate the plate at room temperature (20 - 25 °C) for 1 hour.

8.6. First washing

Careful washing is important in order to achieve the correct results and should therefore be carried out strictly in accordance with the instructions. The incubated substance in the wells must be emptied into a waste container containing hypochlorite solution for disinfection. Tap the plate upside down vigorously against absorbent paper to ensure complete removal of liquid from the microwells.

Then wash the plate 5 times using 300 µl diluted wash buffer each time (see 9.2). Tap the plate upside down vigorously against absorbent paper to ensure complete removal of liquid from the microwells.

When using a microplate washer, make sure that the machine is correctly adjusted to the type of microwell plate being used. Furthermore, a stool suspension which is not completely particle-free before the first washing should be removed manually by centrifuging in order to avoid blocking the wash needles. Also make sure that all of the liquid is sucked away during each washing phase. After washing for the last time, tap the plate upside down vigorously against absorbent paper to ensure complete removal of liquid from the microwells.

8.7. Second incubation

Add 100 µl conjugate Conjugate into each well. Then incubate the plate at room temperature(20 - 25 °C) for 1 hour.

8.8. Second washing

After this time has elapsed, wash again 5 times using 300 µl diluted wash buffer each time. Tap the plate upside down vigorously against absorbent paper to ensure complete removal of liquid from the microwells.

8.9. Third incubation

Add 100 µl substrate SeroSC to each well. Then incubate the plate at room temperature(20 - 25 °C) in the dark for 15 minutes. After this, stop the reaction by adding 50 µl stop reagent SeroStop to each well.

After mixing carefully (by lightly tapping the side of the plate) measure the absorbance at 450nm (reference wavelength $\geq$ 620 nm) in a plate reader.

9. Quality control – indications of reagent expiry

For quality control purposes, the calibrator Calibrator and the sample dilution buffer Diluent | 3 as a negative control and positive control Control | + must be used every time the test is carried out.

The test has been carried out correctly if the extinction (OD) of the negative control at

450 nm/620 nm is smaller than 0.05 and the determined extinction (OD) of the calibrator (1-point calibration procedure) is within the lot-specific range given on the data sheet enclosed.

Positive control is decisive for the validity of test results when using the calibrator as well as the five standards and should be within the lot-specific range of concentration which is given on the data sheet. If running RIDASCREEN® Calprotectin on ELISA processors, the measured OD value for the calibrator Calibrator (1-point calibration procedure) can differ from the value given on the lot specific data sheet depending on the used instrument. Therefore the positive control is decisive for the validity of results and on ELISA processors. The use of the low positive control Lowcontrol | + is not mandatory.

If the values differ from those required, if the substrate is turbid or has turned blue before adding to the wells, this may indicate that the reagents have expired. If the stipulated values are not met, the following points must be checked before repeating the test:

- Expiry date of the reagents used
- Functionality of the equipment being used (e.g. calibration)
- Correct test procedure

- Visual inspection of the kit components for contamination or leaks – a substrate solution which has turned blue must not be used.

If the conditions are still not fulfilled after repeating the test, please contact the manufacturer or your local R-Biopharm distributor.

10. Evaluation and interpretation

10.1. Single-point Quantification according to the 4-Parameter-logistic model

The concentration of calprotectin in mg/kg stool is determined with the RIDASCREEN®

Calprotectin according to the 4-parameter logistic- log-model (4PL).

The evaluation software RIDA®SOFT Win.net is needed to determine the results. RIDA®SOFT Win.net or an update can be obtained from R-Biopharm AG or from your local R-Biopharm distributor.

The parameters (A - D) of the standard curve required for the 4PL calculation and the set point value of calibrator, positive control and low positive control are listed on the lot-specific datasheet supplied with the kit and must be compared to the values in the evaluation software before each measurement using the corresponding information on this datasheet.

R-Biopharm AG has determined the standard curve (including the parameters A - D) as well as the set point values and allowed OD-range of calibrator resp. range of concentration for positive control and low positive control under optimum conditions for each kit lot in the final quality control.

The calibrator is tested in routine in order to compensate test fluctuations and check the quality of each test run. The positive control is decisive for the validity of test results.

A correction factor F is calculated internally by RIDA®SOFT Win.net from the average value of the double determination of calibrator control and its set point value and is reconciled with the absorbance for the stool samples. A safe and reliable evaluation of the test results can be carried out within the limits of the standard curve.

Another evaluation software which provides the 4-parameter-logistic-log-model can also be used as an alternative to RIDASOFT Win.

10.2. Test result

For a cut-off value of > 50 mg calprotectin / kg stool, the result must be considered positive. If the results lie below the cut-off value, the samples must be considered negative.

We recommend that a separate standard value range is established by each laboratory.

RESUMES

Résumé

Titre : Intérêt de la calprotectine fécale dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Auteur : DRISSI Hasna

Mots clés : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin- Calprotectine- ELISA- endoscopie.

Introduction : Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) se caractérisent par des lésions inflammatoires chroniques de la paroi du tube digestif. Leur évolution imprévisible, marquée par l'alternance de poussées et remissions est émaillée de complications. Le diagnostic et le suivi actuel des MICI sont basés essentiellement sur la clinique et les examens endoscopiques. La biologie n'apportant qu'une contribution minime par quelques marqueurs de l'inflammation. L'intérêt s'est tourné vers la calprotectine fécale qui aurait aujourd'hui, un rôle dans le diagnostic et le suivi des MICI.

Matériel et méthodes : Notre étude, menée au service de Gastroentérologie clinique et de parasitologie de l'HIMMV, est prospective sur une période de 10 mois. Ont été inclus, des patients avec MICI confirmée et un groupe contrôle sain. Ont été dosés chez les 2 groupes : la CF par méthode ELISA, et d'autres paramètres biologiques (NFS, VS, CRP).

Résultats : Les premiers résultats montrent une variation significative de la calprotectine fécale comparativement au groupe contrôle, avec une précision significativement supérieure à celles des autres marqueurs biologiques dans le diagnostic des MICI.

Conclusion : Son caractère non invasif, sa stabilité à l'air ambiant durant 7 jours, sa capacité à évaluer l'inflammation intestinale, d'exclure les syndromes fonctionnels, font de la calprotectine un marqueur intéressant dans le diagnostic et le suivi des MICI dans la pratique quotidienne.

ABSTRACT

Title: Utility of fecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel diseases.

Author: DRISSI Hasna

Keywords: Inflammatory bowel disease - Calprotectin – ELISA - endoscopy

Introduction: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are characterized by chronic inflammatory lesions of the gastro-intestinal tract's wall. Their unpredictable evolution, marked by recurrent attacks and remissions is dotted with complications. The current diagnosis and monitoring of IBD are based mainly on clinical and endoscopic examinations. Biology providing only a minimal contribution through some markers of inflammation. The interest has shifted to wards fecal calprotectin which is now seen as potentially having a role in the diagnosis and monitoring of IBD.

Materials and Methods: Our study, which has been conducted at the Department of Clinical Gastroenterology and Parasitology of the HIMMV, is a prospective one, spanning 10 months. It included patients with confirmed IBD and healthy control group. Both CF (by ELISA method) and other biological parameters (CBC, ESR, CRP), were measured within the two groups.

Results: initial results show a significant variation in fecal calprotectin compared to the control group ,with a significantly higher accuracy than that of the other biological markers used in the IBD diagnosis.

Conclusion: fecal calprotectin's non invasive character, its stability at ambient air, its capacity to assess intestinal inflammation and exclude functional syndromes, make it an interesting marker in the diagnosis and follow up of IBD in daily practice.

ملخص

العنوان: أهمية كالبروتكتين calprotectine البراز في تشخيص أمراض التهاب الأمعاء المزمن.

المؤلف: حسناء ادريسي

المفردات الأساسية: أمراض التهاب الأمعاء المزمنة - Calprotectine ELISA التنظير الباطني. مقدمة: تتميز أمراض التهاب الأمعاء المزمنة (MICI) بآفات التهابية مزمنة لجدار الأنوب الهضمي. ويكون تطورها غير المنتظر الذي يشوبه تناوب من الارتفاع المفرط والخمود مرصعا بمضاعفات كثيرة.

ويستند التشخيص والمتابعة الحاليين لالتهاب الأمعاء المزمن أساسا على التحاليل السريرية والتحليل الباطنية بالمنظار. ولا توفر التحاليل البيولوجية إلا مساهمة ضئيلة لبعض علامات لالتهاب. وانصب الاهتمام على calprotectine البراز الذي سيكون له اليوم دورا في تشخيص ورصد التهاب الأمعاء المزمن.

الأدوات والطرق: تقوم دراستنا التي أجريت في قسم أمراض الجهاز الهضمي الإكلينيكي والطفيليات HIMMV ببحث على مدى 10 أشهر. وتضمنت الدراسة المرضى الذين تأكدت معاناتهم من مرض التهاب الأمعاء المزمن ومجموعة تخضع للمراقبة الطبية. تم قياس CF في مجموعتين بطريقتي ELISA ، وبطرق بيولوجية أخرى (NFS, VS, CRP)

النتائج: أظهرت النتائج الأولية وجود تفاوت كبير من calprotectine البراز مقارنة مع المجموعة التي خضعت للمراقبة الطبية، مع توضيح أعلى بكثير من توضيح العلامات البيولوجية الأخرى في تشخيص مرض التهاب الأمعاء.

الخلاصة: إن الطبيعة غير الهجومية، والاستقرار في الهواء المعتدل لمدة 7 أيام، والقدرة على تقييم التهاب الأمعاء، واستبعاد المتلازمات الوظيفية، تجعل من calprotectine علامة مثيرة للاهتمام في تشخيص ومتابعة التهاب الأمعاء المزمن في الممارسة اليومية.

MICI = أمراض التهاب الأمعاء المزمنة

CF = كالبروتكتين برازي

NFS = تحليل الدم الكامل

VS = سرعة الترسيب

CPR = بروتين سي التفاعلي

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Barbier J.P.H, Cellier C, Landi B.** Maladies de l'appareil digestif. Paris: Masson, **1997** ; 404 p.
- [2] **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **2011**; 140:1785-179.
- [3] **Bon Djemah V.** intérêt de la mesure de la calprotectine fécale associée au dosage de la CRP pour poser l'indication de l'iléo-coloscopie au cours du suivi des patients atteints de la maladie de Crohn. *Thèse de doctorat en médecine (Université PARIS DESCARTES)*. **2011** ; 144 : 40p
- [4] **Cortot A, Pineton De Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, GowerRousseau C.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie clinique et biologique*. **2009**; 33: 681-691.
- [5] **Sartor Rb.** Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **2008**; 134: 577-94.
- [6] **Nikolauss, Schreiber S.** Diagnostics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **2007**; 133: 1670-89.
- [7] **Chauveau A, Delaperrière N, Cholet F, Binard A, Youinou P, Renaudineau Y.** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quels auto anticorps choisir ? *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. **2009** ; 24: 24-32.
- [8] **Cadiot G, Galmiche J-P, Matuchansky C.** Epithéliums digestifs : aspects cellulaires et moléculaires. *Gastroentérologie: ellipses*. **2005** : 8-18.

- [9] **Louis E, Belaiche J, Reenaers C.** Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Post'U.* **2010**; 181-188.
- [10] **Mouterde O.** Les MICI : méthodes et pièges diagnostiques. *Archives de pédiatries.* **2011**; 18 : 9-10.
- [11] **Auvin S, Molinie P, Gower-Rousseau C et al.** Incidence clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease : a prospective population-based study in northern France(1988-1999). *J pediatrastro enteral nutr.* **2005**; 41: 49-55.
- [12] **El Yousfi M, Aqodad N, Benajah NA, EL Abkari M, Ibrahimi A.** La rectocolite hémorragique à Fès: quelles aspects épidémiologiques et cliniques. *Gastroentérologie clinique et biologique.* **2009** ; 33(3) : A194.
- [13] **Kihal L, Seddik H, Benelbarhdadi I, Ajana FZ, Afifi R, Benazzouz M, Essaid A.** Le concept général de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb.* **2006** ; 141.
- [14] **Benkhadra F, Humbel R.L.** Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* **2008**; 23 : 202-211.
- [15] **Baumgart D.C, Carding S.R.** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Gastroenterology.* **2007**; 369(9573): 1627-40.
- [16] **Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P.** Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles. *Immunoanalyse et biologie spécialisée.* **2007**; 22(3) :137-150.

- [17] **Barbier M, Vidal H, Desreumaux P et al.** Over expression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroentérologie Clinique et biologique*. **2003**; 27(11): 987-991.
- [18] **Mahid S, Minor KS, Soto RE, Horning CA, Galandiuk S.** Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *mayo clin proc*. **2007**; 82(7): 890.
- [19] **Frexinos J, Buscail L et al.** Hépatogastro-entérologie proctologie. *Pour le praticien*. **2004**; 5.
- [20] **Anderson RE, Olaison G, Tyskc, Ekbom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. **2001**; 344:808-14.
- [21] **Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F.** Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastro-entérologie Clinique et biologique*. **2006**; 30(6-7) :859-867.
- [22] **Mawdsley J, Rampton DS.** Psychological stress in IBD: new insights into pathogenesis and therapeutic implications. **2005**; 53: V1-V16.
- [23] **Treton X, Stefanescu C, Attar A, Alves A, Zappa M, Bouhnik Y.** Sténose iléale. *Gastro-entérologie clinique et biologique*. **2007**; 31(4) :387-392.
- [24] **De Saussure P, Y Bouhnik.** Maladie de Crohn de l'adulte. *Encyclopedie medico-chirurgicale*. **2006**.
- [25] **Oulahyane A.** Maladie de Crohn gastrique et duodénale à propos de 6 cas. *Thèse de doctorat en médecine (université Mohammed V)*. **2007** ; (7).

- [26] **Jian R, Modigliani P, Léman M, Marteau P, Bouhnik Y, Panis Y.** Hépatogastro-entérologie. *Ellipses édition marketing S.A.* **2001** ; 2 : III.10.
- [27] **Schölmerich J.** Early symptoms and differential diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Falk pharmaGmbH. 21th edition.* **2009**.
- [28] **Williams H, Walker D, Orchard TR.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* **2008**;10:597-605.
- [29] **Tavarela Veloso F.** Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **2004**; 20(4): 50-53.
- [30] **Bouhnik Y.** Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *La revue de médecine interne.* **2006** ; S51-S53.
- [31] **Pariente A.** Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires de l'intestin. *AKOS encyclopédie pratique et médecine.* **1998** ; 2p
- [32] **Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM.** Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* **2007**; 13:5421-31.
- [33] **Loftus AV.** Management of extra-intestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* **2004**; 6(6):506–13.

- [34] **Storch I, Sachar D, Katz S.** Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2003**; 9(2): 104–15.
- [35] **Baumgart D.C, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease:clinical aspect and established and evolving therapies. *Lancet.* **2007**; 369(9573):1641-57.
- [36] **Rabhi S, Tahiri L, Baybay H, Mernissi FZ, Harzy T, Bono W.** Manifestations extra digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Esperance médicale.* **2011**; 18(176): 165-170.
- [37] **Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul A et al.** Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut.* **1998**; 42:788-91.
- [38] **Fagerhol MK, Dale I, Anderson I.** Release and quantification of leukocyte derived protein (L1). *Scand J Haematol.* **1980**; 24: 393-8.
- [39] **Bataille F, Klebl F, Rummele P, Strub RH et al.** Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease. *Virch Arch.* **2003**; 443: 501-7
- [40] **Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK.** Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* **1999**; 34: 50-4.
- [41] **Tibble JA, Bjarnason I.** Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* **2001**; 7: 460-5.
- [42] **Ton H, Brandsnes, Dale S, Holthlund J et al.** Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta.* **2000**; 292: 41-54.

- [43] **Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO et al.** Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *JPGN*. **2005**; 40:450-5.
- [44] **Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I et al.** Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol*. **2002**; 123:450-60.
- [45] **Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M et al.** Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. **2005**; 54:364-8.
- [46] **Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO et al.** Fecal Calprotectin: A Quantitative Marker of Colonic Inflammation in Children With Inflammatory Bowel Disease. *JPGN*. **2007**; 45:414-20.
- [47] **Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES et al.** Fecal Calprotectin: validation as non invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *JPGN*. **2001**; 33:14-22.
- [48] **Kapel N.** Marqueurs inflammatoires fécaux en nutrition et pathologies digestives chez l'enfant. *Arch Pediatr*. **2004**; 11: 403-5.
- [49] **Diamanti A, Colistro, Basso MS, Papadatou B et al.** Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. **2008**; 14:1229-35.
- [50] **Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK et al.** Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. **2000**; 119: 15-22.

- [51] **Morali A, Gastin I, Thirion F, Kapel N.** Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in children with IBD, through evolutionary stages and treatment. *JPGN*.**2004**; 39: S331.
- [52] **Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M et al.** Fecal calprotectin is useful in predicting relapse in paediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. **2008**; 14:669-73.
- [53] **D’Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L et al.** Can Calprotectin Predict Relapse Risk in Inflammatory Bowel Disease? *Am J Gastroenterol*. **2008**; 103(8): 2007-14.
- [54] **Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J et al.** Fecal Calprotectin and Lactoferrin as Non invasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN*. **2008**; 48: 48-54.
- [55] **Wagner M, Perterson CGB, Ridefelt P, Sangfelt P et al.** Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. **2008**; 28(14): 5584-9.
- [56] **Pezzilli R, Barassi A, Morselli Labate AM, Finazzi S et al.** Fecal Calprotectin Levels in Patients with Colonic Polyposis. *Dig Dis Sci*. **2008**; 53: 47-51.
- [57] **Roon ACV, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE et al.** Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. *Am J Gastroenterol*. **2007**; 102: 803-13.

- [58] **DeVos M, DeKeyser F, Mielants H, Cuvelier C, Veys E.** Review article : bone and joint diseases in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **1998**; 12(5): 397-404.
- [59] **Badre W, Jalal Y, Bendahmane A, Hliwa W, Bellahah A.** La colite aiguë grave au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Espérance médicale.* **2011**; 18(176) :159-163.
- [60] **Boudiaf M, Soyer P, Rymer R.** Examens morphologiques au cours des MICI. *Gastroenterol clin biol.* **2004**; 28: D46-D51.
- [61] **Rasenack J.** Practice manual, inflammatory bowel disease. *FALK PHARMAGMBH*, 10th edition. **2010**; p8-p9.
- [62] **Baumgart D.C, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease: clinical aspect and established and evolving therapies. *Lancet.* **2007** ; 369:1641-57.
- [63] **Rameshshanker R, Arebi N.** Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J gastrointest endosc.* **2012**; 4(6): 201-211.
- [64] **Hahn J-M.** Médecine interne/checklists de médecine. *Maloine.* **2009** ; 848p.
- [65] **Xavier R.J, Podolsky D.K.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* **2007**; 448(7152): 427-34.
- [66] **Alaoui-Slimani S, Bendahmane A, Ahmadi I, Badre W, Nadir S.** La maladie de Crohn. *Espérance médicale.* **2011**, 18(176) :144-151.
- [67] **Stefanescu C, Zappa M, Bouhnik Y.** Apport de la radiologie dans l'indication thérapeutique des MICI (hors lésions anopérinéales). *Post u'.* **2012** ; 253-262.

- [68] **Strobel D, Goertz R S, Bernatic T.** Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World journal of gastro-enterology*.**2011**; 17(27): 3192-3197.
- [69] **Carbonnel F.** Prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère ou corticorésistante. *Gastroenterol clin biol*. **2007** ; 31 :398-403.
- [70] **Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Lombardi M, Covino M, Cammarota G, et al.** Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **2006**; 18:965-7.
- [71] **Shiotani A, Kamada T, Haruma K.** Low-dose aspirin-induced gastrointestinal disease: past, present and future. *J Gastroenterol*. **2008**; 43:581-8.
- [72] **Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Sghjonsby H, Aadland E, Nygaard K, et al.** Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol*. **1993**; 28: 1073-6.
- [73] **Turkay C, Kasapoglu B.** Non invasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. *Clinics*. **2010**; 65(2): 221-31.
- [74] **Bonnaud G.** Evaluation de l'activité des maladies de Crohn. *MICI memo ALN editions*. **2011**; 08.
- [75] **Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D et al.** Enzymes in feces: Useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta*. **2007**; 381:63-8.

- [76] **Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ.** Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **2007**; 25: 247-55.
- [77] **Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A et al.** Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. *Am J Gastroenterol.* **2008**;103: 162-9.
- [78] **Kapel N, Benhahmed N, Morali A, Svahn J et al.** Fecal beta-defensin-2 in children with inflammatory bowel diseases. *JPGN.* **2009**; 48:117-20.
- [79] **Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A.** Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain children. *Acta Paediatr.* **2002**.
- [80] **Savino F, Castagno E, Calabrese R, Viola S, Oggero R, Miniero R.** Neonatology. **2009**.
- [81] **Josefsson S, Bunn SK, Domellof M.** Faecal calprotectin in very low birth weight infants. *J pediatr Gastroenterol Nutr.* **2007** ; 44(4) : 407-413.
- [82] **Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, Cotten CM.** Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight in infants during the first month of life. *Neonatology.* **2008** ; 94 : 267-271.

- [83] **Brant SR.** Defining complex contributions of NOD2 /CARD15 gene mutations, age at onset and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis.* **2003**; 9 : 281-289.
- [84] **Lindberg EJärnerot G, Huitfeldt B.** Smoking in Crohn's disease : effect on localisation and clinical course. *Gut.* **1992** ; 33(6) : 779-782.
- [85] **Lomer M,Harvey RS, Evans SM, Thompson RP, Powell JJ.** Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double blind, randomized pilot study in Crohn's disease.*Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2001**; 13(2):101-6.
- [86] **Lomer MC, Grainger SL, Ede R, Catterall AP, Greenfield SM, Cowan RE, Vicary FR, Jenkins AP, Fidler H, Harvey RS, Ellis R, McNair A, Ainley CC, Thompson RP, Powell JJ.** Lack of efficacy of a reduced microparticle diet in a multi-centred trial of patients with active Crohn's disease.*Eur J Gastroenterol Hepatol .***2005**; 17(3): 377-84.
- [87] **Gibson PR, Shepherd SJ.** Personal view : food for thought western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease.*Aliment Pharmacol Ther.* **2005**; 21: 1399–1409.
- [88] **Forbes A, Kalantzis T.** Crohn's disease : the cold chain hypothesis. *Int J Colorectal Dis.***2006** ; 21 :399.
- [89] **Hugot JP, Alberti C,Berrebi D, Bingen E, Cézard JP.**Crohn's disease : the cold chain hypothesis. *The lancet.* **2003** ; 362.
- [90] **Baron S et al.** Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases : a population based case control study. *Gut.* **2005** ; 54(3): 357–363.

- [91] **Cardiot G, Gamliche JP, Matuchansky C, Michel M.** Livre gastro-
enterologie. *Ed Ellipses*. **2005**.
- [92] **Pilar N, Eugeni D.** Management of Crohn's disease in smokers : is an
alternative approach necessary ? *World J Gastroenterol*. **2011**; 17(31):
3567–3574.
- [93] **Mark A, Robert D.** Colorectal cancer surveillance in inflammatory
bowel disease. *Literative view current through*. **2012**.
- [94] **Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL.** Utility of serological
markers in inflammatory bowel diseases : gadget or magic ? *World J
Gastroenterol*. **2007** ; 13(14) : 2028-2036.
- [95] **Israeli E, Grotto I, Gilburd B et al.** Anti-saccharomyces cerevisiae
and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of
inflammatory bowel disease. *Gut*. **2005** ; 54(9): 1232-1236.
- [96] **D'inca R, Dal Pont E, Di Leo V et al.** Calprotectin and lactoferrin in
the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J
colorectal Dis*. **2007**.
- [97] **Vieira A, Fang CB, Rolim G, Klug WA, Steinwurz F, Rossini B,
Candelaria A.** Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal
calprotectin and lactoferrin : correlation with laboratory parameters,
clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Research Notes*.
2009; 2 : 221.
- [98] **Sutherland AD, Gearry RB, Frizelle FA.** Review of fecal biomarkers
in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. **2008** ; 51(8) :
1283-91.

- [99] **Gaya DR, Lyon TDB, Duncan A, Neilly JB, Han S, Howell J, Liddel C, Stanley AJ, Morris AJ, Mackenzie JF.** Fecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM*. **2005** ; 98: 435-441.
- [100] **Saitoh O, Kojima K, Kayazawa M, Sugi K, Tanaka S, Nakagawa K, Teranishi T, Matsuse R, Uchida K, Morikawa H, Hirata I, Katsu K.** Comparison of tests for fecal lactoferrin and fecal occult blood for colorectal diseases : a prospective pilot study. *Internal medicine*. **2000**; 10 (778-82).
- [101] **Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Fagerhol M, Bjarnason I.** Faecal calprotectin and faecal occult blood testing in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. **2001**; 49:402-408
- [102] **Pouillis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendal MM.** Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin : a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. **2004**.
- [103] **R. Peluchon ;** doser la calprotectine éviterait bien des fibroscopies inutiles ; *optionbio*; **2010**; 21(444) : 6.
- [104] **Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM.** Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol*. **2009**; 104:1003-12.
- [105] **Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, Deo V, Aggarwal A, Tiwari RP, Sreenivas V, Gupta SD.** Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastro-enterol*. **2010**; 105:642-51.

- [106] **Jelsness J, Orgensen LP, Bernklev T, Moum B.** Calprotectin is a useful tool in distinguishing coexisting irritable bowel-like symptoms from that of occult inflammation among inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. *Gastroenterol Res Pract.* **2013** ; 620707.
- [107] **Carbonnel F, De Boissieu O, Laurent V, Marthey L.** Actualités du diagnostic des MICI. *Association française de formation médicale en Hepato-Gastro-Enterologie.* **2011.**
- [108] **Cherradi Y, Ajana F.Z, Essamri W, Benlbaghdadi I, Afifi R, Benazzouz M, Essaid A.** Epidemiological profile of inflammatory bowel disease in medical unit “c” at “Ibn Sina” Hospital. *Arab journal of gastro enterology.* **2009.** 10 : AB18-AB26.
- [109] **Sasantgi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease; controversies, consensus and implications. *Gut.* **2006**; 55(6): 749-53.
- [110] **Lamoril J, Deybach JC, Bouizegarène P.** Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immun Biol Spé.* **2007**;22:137-50.
- [111] **Hillary Steinhart A.** Optimiser les objectifs lors de la prise en charge des patients atteints de colite ulcéreuse : Rôle de la calprotectine fécale pour orienter la thérapie d’entretien. *Journal of Current Clinical Care Supplément pédagogique.* **2012**; 27.
- [112] **Montserrat F, Godat S, Schoepfer AM, Moradpour D, Nydegger A.** Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin. *Revue médicale Suisse.* **2012** ; 352.

- [113] **Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA et al.** Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. **2001**; 120:13-20.
- [114] **Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, et al.** Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. **2009**; 15:1190-8.
- [115] **Bordenave L, Georges a, Corcuff J-B, Vigier M-B ;** un nouveau marqueur serique de la pathologie inflammatoire de l'intestin ; *medecine nucleiare*. **2008**; 32(3) : 190-192.
- [116] **Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP et al.** Predictors of Crohn'Disease. *Gastroenterol*. **2006**; 130:650-6.
- [117] **Costa F et al.** Role of fecal calprotectin as non invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. **2003**; 35: 642-647.
- [118] **Tibble J et al.** A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. **2000**; 47: 506-513.
- [119] **Nissen AC et al.** Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **2004**; 38: 107-108.
- [120] **Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M.** Crohn's disease activity assessed by fecal caprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. **2008**; 14: 40-46.

- [121] Jones J, Loftus EV, Panaccione R, Chen IS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, Hanson K, Feagan BG, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Helou E, Sandborn WJ. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2008**; 6: 1218-1224.
- [122] Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. **2009**; 15: 1851-1858.
- [123] Eder P, Stawczyk-Eder K, Krela-Ka, Mierczak I, Linke K. Clinical utility of the assessment of fecal calprotectin in Crohn's disease. *Pol Arch Med Wewn*. **2008**; 118: 622-6.
- [124] Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, Gillett PM. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. **2009**; 15: 756-759.
- [125] Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, Zinsmeister AR. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. **2000**; 95: 2831-2837.
- [126] Roseth AG, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. **1997**; 58: 176-180.

- [127] **Bouhnik Y.** Diagnostic, presentation Clinique et histoire naturelle des MICI. *Gastroenterologie et assistance nutritive.* **2012.**
- [128] **Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Darzi AW, Teare JP, et al.** Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* **2007**; 102: 803-13.
- [129] **Pouillis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA.** Review article: Fecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **2002**; 16: 675-81.
- [130] **Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E.** Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C- reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* **2007**; 13: 1100-5.
- [131] **Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Armuzzi A, Cammarota G, Covino M, et al.** Fecal calprotectin in first degree relatives of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* **2007**; 102: 132-6.
- [132] **Garcia-Sanchez V, Iglesias- Flores E, Gonzalez R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, et al.** Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohn's colitis.* **2010**; 4: 144-152.
- [133] **Laharie D, Mesli S, El hajbi F, Chabrun E, Chanteloup E, Capdepon M, Razaire S, Ledinghen V, Zerbib F.** Prediction of Crohn's disease relapse with fecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study. *Aliment pharmacol ther.* **2011**; 34: 462-469.

- [134] **Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Karoui S, Zouari B, Boubaker J, Kaabachi N, Filali A.** Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2010**; 22: 340-345.
- [135] **Canani RB, De Horatio LT, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al.** Combined use of non-invasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2006**; 42: 9-15.
- [136] **Carrocio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellota F, Cavataio F, et al.** Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* **2003**; 49: 861-7.
- [137] **Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB.** Diagnostic accuracy of fecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther.* **2004**; 20: 615-21.
- [138] **Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP.** Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* **2008**; 7: 53-7.
- [139] **Gisbert JP, McNicholl.** Questions and answers on the role of fecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease.* **2009**; 41: 56-59

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

أطروحة رقم: 151

سنة : 2013

أهمية نسبة الكالبروتكتين البراز في تشخيص أمراض التهاب الأمعاء المزمنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: حسناء ادريسي

المزودة في: 15 يونيو 1987. عمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أمراض التهاب الأمعاء المزمنة – الكالبروتكتين – تقنية إليزا – التنظير الباطني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: عزيز زنطار

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: إدريس لحلو أمين

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني