



**HAL**  
open science

# Observance de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales

Chloé Marechal

► **To cite this version:**

Chloé Marechal. Observance de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932303

**HAL Id: hal-01932303**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932303>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2016

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle

de Médecine spécialisée

par

**Chloé MARECHAL**

Le mercredi 22 juin 2016

**Observance de la calprotectine fécale au cours des  
maladies inflammatoires chroniques intestinales**

Examineurs de la these:

Monsieur Peyrin-Biroulet Laurent	Professeur	Président
Monsieur Guéant Jean-Louis	Professeur	Juge
Monsieur Loeuille Damien	Professeur	Juge
Madame Aimone-Gastin Isabelle	Docteur en médecine	Juge

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Étudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND  
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET  
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre  
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV - Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON  
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI - Professeure Evelyn SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur

Francis GUILLEMIN  
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS -

Professeur Olivier KLEIN Professeur Jean-Claude MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;**

**addictologie)** Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS - Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

<i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	(1996)	<i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
<i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	<i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	<i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) Professeur Daniel G. BICHET (2001)	Professeur David ALPERS (2011) Professeur Martin EXNER (2012)
<i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)	<i>Université de Montréal (Canada)</i> <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	<i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
<i>Research Institute for Mathematical Sciences de</i>		

## **REMERCIEMENTS**

**À notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet,  
Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et êtes à l'origine de son sujet. Merci pour votre enthousiasme et votre disponibilité tout au long de ce travail. Je vous suis également reconnaissante pour m'avoir fait partager vos connaissances dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

**À notre Maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis Guéant,**

**Professeur de Biochimie et de Biologie moléculaire,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**À notre Maître et juge,**  
**Monsieur le Professeur Damien Loeuille,**  
**Professeur de Rhumatologie,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**À notre juge,**

**Madame le Docteur Isabelle Aimone-Gastin,**

**Docteur en biochimie et biologie moléculaire,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**À Monsieur le Professeur Bronowicki, chef de service du service d'Hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,**

Je vous remercie pour votre confiance tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

**À Monsieur le Professeur Bigard, Professeur d'Hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,**

Je suis heureuse d'avoir pu partager avec vous votre grande expérience. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Barraud, Madame le Docteur Bensenane, Madame le Dr Choné, Monsieur le Docteur Hudziak, Monsieur le Docteur Nani, Monsieur le Docteur Watelet.**

Merci pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises et votre encadrement tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

**À Madame le Docteur Delique, Monsieur le Docteur Benghanem, Monsieur le Docteur Kull.**

Merci pour ce semestre au CHR de Mercy et de votre patience lors de mes premiers pas (hasardeux!) en endoscopie. Merci pour votre gentillesse. Veuillez recevoir l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

**À Madame le Docteur Geist, Madame le Docteur Zallot, Monsieur le Docteur Babouri,  
Monsieur le Docteur Billioud, Monsieur le Docteur Chevaux.**

Merci de m'avoir accompagnée depuis le début le début de mon internat, et ce toujours dans la bonne humeur!

**À l'ensemble des médecins de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.**

Merci pour les connaissances que vous m'avez apportées en cancérologie. Veuillez recevoir ici mon plus profond respect.

**À mes ex-co-internes-néo-assistants/PH, Anne-Laure, Charlène, Marie-Caro, Oliviane,  
Virginie, Anthony, Arthur, Benjamin, Manu, Sèb.**

Merci pour votre accueil dans la team HGE, pour vos conseils mais surtout... Limoges by night, le blue banana, toutes ces journées de DES inoubliables...

**À mes co-internes, Linda, Bastien, Guillaume, Charlotte, Marie-Lyse, Mathilde, Anne,  
Marion, Jean, Wissam, Célia, Raphaëlle, Sarah x 2 (!), Julien, Simon.**

Parce que cet internat n'aurait pas été le même sans vous et parce que de réelles amitiés se sont créées, bien au-delà du CHU... ;-) Je compte sur vous pour tenir la réputation nancéenne dans le Grand Est!

**À Camille, Charlotte, Delphine, Rémy:** mes compagnons de route hors des frontières de l'HGE!

**À l'ensemble des équipes para-médicales** que j'ai pu rencontrer pendant mon internat. Merci pour votre accueil et le travail que nous avons accompli ensemble. Une pensée particulière pour les infirmières d'endoscopie du CHU!

**À Elo,** pour cette amitié qui dure maintenant depuis plus de 20 ans et parce que malgré la distance je peux toujours compter sur toi (au prix bien sûr de nombreuses heures au téléphone!).

**À Charlotte,** merci pour ton amitié sincère et ta profonde gentillesse qui me sont précieuses.

**À Clément,** merci pour notre complicité indestructible!

**À Alice, Anne-So, Séverine, Cuic, Doudou, Gauthier, Julien, Timot,** merci pour tous les bons moments passés ensemble, nos vacances, nos danses endiablées, nos fous rires! Pour avoir à chaque retrouvaille l'impression de s'être vus la veille et ça c'est magique!

**À Cécile et Tristan,** des voisinous inégalables! Et à l'ensemble de nos amis lorrains!

**À mes parents**, merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années et pour m'avoir fourni les meilleures conditions pour en arriver là. Merci surtout pour tout l'amour que vous m'apportez.

**À Alice**, même si tu ne comprends pas toujours ma drôle de spécialité! Merci d'avoir traversé la Manche pour venir, je suis très heureuse que tu aies pu être là!

**Au reste de toute la famille**, même si on ne voit pas toujours assez!

**À ma (future!) belle-famille**, merci pour votre accueil et votre gentillesse.

**À Iulka** ;-)

**À Pierre-Louis**, merci de m'avoir soutenue depuis le début et ce jusqu'en Lorraine! Pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien dans la vie de de rêve que nous nous sommes construits. Je t'aime.

## SERMENT

*«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».*

# Table des matières

<b>I. REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>19</b>
<b>1. DÉFINITION</b>	<b>19</b>
<b>2. EPIDÉMIOLOGIE</b>	<b>19</b>
♦ Incidence et prévalence	
♦ Répartition géographique	
♦ Sexe	
♦ Age	
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE :</b>	<b>20</b>
♦ Facteurs génétiques	
♦ Facteurs environnementaux	
<b>4. DIAGNOSTIC :</b>	<b>20</b>
♦ Diagnostic de la maladie de Crohn	
♦ Diagnostic de la rectocolite hémorragique	
♦ Diagnostics différentiels	
<b>5. MICI ET CANCER</b>	<b>22</b>
♦ Cancer colorectal	
♦ Autres cancers	
<b>6. ENDOSCOPIE ET MICI</b>	<b>23</b>
♦ Cicatrisation muqueuse endoscopique	
♦ Scores endoscopiques dans la maladie de Crohn	
♦ Scores endoscopiques dans la rectocolite hémorragique	
♦ Endoscopie et dépistage	
<b>7. MARQUEURS FÉCAUX ET MICI</b>	<b>26</b>
♦ Marqueurs fécaux	
♦ Calprotectine fécale	
<b>8. GRANDS PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE</b>	<b>29</b>
	17

- ◆ Les salicylés
- ◆ Les corticoïdes
- ◆ Les immunosuppresseurs
- ◆ Les anti-TNF
- ◆ Autres

<b>9. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>34</b>
-------------------------	-----------

<b><u>II. ARTICLE</u></b>	<b><u>38</u></b>
---------------------------	------------------

---

<b>1. RÉSUMÉ</b>	<b>38</b>
------------------	-----------

<b>2. ARTICLE</b>	<b>39</b>
-------------------	-----------

# I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

## 1. DÉFINITION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Il s'agit d'inflammations chroniques du tube digestif atteignant exclusivement le rectum pour la RCH et tout le tube digestif pour la MC. Il s'agit de pathologies chroniques avec des périodes de rémission de durée variable(1).

## 2. EPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie est l'étude descriptive et analytique de la fréquence des maladies.

### ♦ Incidence et prévalence :

- *En Europe*: La RCH est apparue en premier dans les années 1940-1950, son incidence a augmenté jusqu'en 1980 puis s'est stabilisée. La MC est apparue une dizaine d'années plus tard, son incidence s'est stabilisée vers les années 2000. L'incidence de la MC varie de **0,3 à 12,7/ 10<sup>5</sup> habitants** et celle de la RCH de **0,6 à 24/ 10<sup>5</sup> habitants**(2). La prévalence de la MC varie de 0,6 à 322/10<sup>5</sup> habitants et celle de la RCH de 4,9 à 505/ 10<sup>5</sup> habitants(2).

- *En France* : L'incidence de la MC varie de 7,6 à 8,2/ 10<sup>5</sup> habitants et celle de la RCH de 4,4 à 7,2/ 10<sup>5</sup> habitants(3).

♦ Répartition géographique: une étude multicentrique de 1996 mettait en évidence un gradient Nord/ Sud(4): pour la RCH les plus fortes incidences étaient retrouvées en Islande et les plus faibles au Portugal. Pour la MC les plus fortes incidences étaient localisées aux Pays-Bas et les plus faibles en Grèce. Il y avait 40% de RCH et 80% de MC de plus dans les centres du Nord de l'Europe que dans ceux du Sud. La RCH est plus fréquente que la MC dans la plupart des pays européens à quelques exceptions près notamment en France.

♦ Sexe : il existe une légère prédominance de RCH chez les hommes, contrairement à La MC qui touche plus les femmes(3).

♦ Age : le diagnostic de MICI peut être fait à n'importe quel âge. La MC apparaît le plus souvent entre 20 et 30 ans et la RCH entre 30 et 40 ans(2).

### 3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mécanismes physiopathologiques restent à ce jour partiellement connus. Les MICI sont des pathologies multifactorielles, dues à plusieurs facteurs de risque, certains génétiques et d'autres environnementaux.

- ◆ Facteurs génétiques : les agrégations familiales sont fréquentes. Le principal facteur de risque de développer une MICI est l'existence d'antécédents familiaux. Le gène NOD2 est le premier gène de susceptibilité découvert(5). Il est présent chez 30 à 50% des patients atteints d'une MC et 20% des sujets sains. Ce gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour exprimer la maladie.

- ◆ Facteurs environnementaux : ces facteurs peuvent déclencher ou entretenir une MICI en cas de terrain prédisposé(5). Le tabac protège de la RCH mais favorise la MC. L'appendicectomie réduit le risque de RCH. Aucun facteur psychologique n'a été démontré. Des facteurs microbiens pourraient également intervenir. De bonnes conditions d'hygiène dans l'enfance pourraient augmenter le risque de MC. Les antibiotiques, les AINS et oestroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque de MICI.

### 4. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic des MICI repose sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques(6).

- ◆ Diagnostic de maladie de Crohn (6)

Signes cliniques : la symptomatologie dépend du siège des lésions. Le diagnostic doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée (pendant plus de 6 semaines), en cas de douleurs abdominales inexplicables avec syndrome inflammatoire biologique et/ ou anémie et/ ou malabsorption et/ ou retard de croissance en pédiatrie, en présence de certaines lésions proctologiques (fissures multiples, abcès récidivant...). Il existe également des signes extra-digestifs évocateurs : érythème noueux, aphtose buccale...

Signes endoscopiques : on réalisera en cas de suspicion de MC une oeso-gastro-duodénoscopie ainsi qu'une iléo-coloscopie avec biopsies étagées. L'atteinte est par définition discontinue avec intervalles de muqueuse saine, et transmurale. Les lésions plus évocatrices sont des ulcérations aphtoïdes, en carte de géographie ou en rails.

Signes histologiques : l'atteinte est transmurale. Le signe pathognomonique est le granulome géo-cellulaire sans nécrose caséuse. Il est cependant inconstamment retrouvé.

Signes biologiques : les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont : anémie, thrombocytose, taux élevé de protéine C réactive (CRP). Certains marqueurs fécaux sont également anormalement élevés : calprotectine fécale, lactoferrine... Un antigène p-ANCA négatif et des tests ASCA positifs évoquent une MC.

Signes radiologiques : l'échographie, examen non irradiant et peu coûteux, permet de mettre en évidence des anomalies pariétales. Cet examen peut également détecter des complications comme les abcès, les fistules(7)... Le scanner abdominal est l'examen de référence pour la recherche de complications liées à la MC(8). L'IRM est appréciée d'une part pour son caractère non irradiant, pour son absence de toxicité rénale et aussi pour sa faisabilité chez la femme enceinte. Il s'agit de l'examen de référence en cas de lésions ano-périnéales complexes. L'entéro-IRM est utilisée à la fois pour le bilan initial de la MC et pour le suivi(8). La vidéocapsule endoscopique (VCE) du grêle est recommandée en cas de forte suspicion de MC si les examens standard sont négatifs.

♦ Diagnostic de RCH(9)

Signes cliniques : le diagnostic sera évoqué devant une diarrhée prolongée, surtout hémorragique et devant tout syndrome dysentérique. Dans les formes sévères on retrouve un syndrome rectal avec émissions glairo-sanglantes, afécales, ténésme, faux besoins et signes généraux (fièvre, anorexie, amaigrissement). On recherchera de façon systématique une RCH en cas de cholangite sclérosante primitive.

Signes endoscopiques : l'aspect caractéristique endoscopique sera une atteinte continue, débutant dès la jonction ano-rectale et s'interrompant brusquement. Un deuxième foyer inflammatoire péri-appendiculaire est classique. La muqueuse rectale est rouge, fragile, saignant facilement au contact. Dans les formes sévères on pourra constater des ulcères profonds, en puits et parfois associés à des décollements muqueux.

Signes histologiques : l'infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion, les bifurcations et distorsions glandulaires sont les signes les plus évocateurs. On constate également une forte déplétion en mucus ainsi qu'une nette diminution de la densité cryptique.

Signes biologiques : les anomalies biologiques observées sont similaires à celles observées dans la MC exceptés pour l'antigène p-ANCA et les tests ASCA qui seront le plus souvent respectivement positif et négatifs.

Signes radiologiques : la place de l'imagerie dans la RCH est limitée. L'échographie montre une atteinte exclusivement colique et l'inflammation est essentiellement localisée à la muqueuse. Le scanner est moins utile que dans la MC car il existe rarement une atteinte extra-murale. On retrouve un aspect tubulé du recto-côlon atteint. En phase aigüe on peut voir une stratification pariétale avec un aspect en « cible ». Cet aspect est cependant non spécifique car retrouvé dans les colites infectieuses. Le scanner est performant en cas de complications.

♦ **Diagnostiques différentiels**

- la Tuberculose(10) : il s'agit d'un piège diagnostique classique en cas de survenue sur un terrain à risque. La région iléo-caecale est le site de prédilection des atteintes tuberculeuses intestinales. Il existe le plus souvent une altération de l'état général. Une tuberculose active pulmonaire est présente dans 20% des cas. L'intradermo-réaction Tubertest est positive. L'examen direct des biopsies est presque toujours négatif et les cultures sont positives tardivement et au mieux dans 40% des cas. L'histologie montre un granulome avec nécrose caséuse dans 40 à 75% des cas. En cas de doute un traitement d'épreuve est indiqué.

- Infections au CMV(11) : elles sont exceptionnelles chez l'immunocompétent. L'histologie est en règle générale typique avec présence d'inclusions nucléaires au sein de cellules muqueuses augmentées de volume. La charge virale CMV est en générale élevée.

- Lymphomes : les lymphomes intestinaux primitifs sont très rares. Le diagnostic est facilement établi par l'histologie.

- Maladie de Behcet et autres vascularites : la maladie de Behcet peut simuler en tous points une MC.

- Maladies génétiques rares : on peut citer les maladies granulomateuses chroniques.

## **5. MICI ET CANCER**

♦ **Cancer colorectal (CCR)** : dans la MC le risque est multiplié par 2 à 4 par rapport à la population générale lorsque l'atteinte est étendue sur au moins un tiers du colon(12). Concernant la RCH plusieurs études ont montré que les patients avec une RCH ancienne avaient un risque majoré de CCR. La méta analyse de *Jess et al* retrouvait un risque cumulé de CCR inférieur à 1% à 10 ans et de 1 à 5% à 20 ans. Le risque de CCR par rapport à la population générale était multiplié par 2,4(13). Différents facteurs de risque ont été identifiés : l'étendue de

la maladie(14), la durée d'évolution de la maladie (après 10 ans d'évolution)(14), l'association d'une cholangite sclérosante primitive à la RCH(15), des antécédents familiaux de CCR(14) et une inflammation chronique colique.

♦ Autres cancers : en cas de traitement par thiopurines le risque de lymphome et de cancers cutanés non mélanomateux est augmenté. Concernant le lymphome ce risque est réversible à l'arrêt du traitement(16).

## 6. ENDOSCOPIE ET MICI

Comme vu précédemment, l'endoscopie avec principalement l'iléo-coloscopie est l'examen le plus utile pour le diagnostic positif et différentiel des MICI. L'endoscopie est également le gold standard pour évaluer l'activité sous traitement. De nombreux scores ont donc été proposés afin d'évaluer l'atteinte endoscopique notamment du fait que la « cicatrisation muqueuse endoscopique » soit devenue un objectif dans les essais thérapeutiques mais aussi dans la pratique clinique(17).

♦ Cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) : sa définition exacte est encore débattue. Il s'agit de l'absence totale de symptomatologie et de lésion muqueuse même si certaines atteintes minimales endoscopiques restent encore acceptées (erythème de la muqueuse, aspect granité...)(18). L'intérêt à moyen et long terme d'une CME est maintenant bien démontré. L'obtention de cette CME permet en effet une diminution des hospitalisations, des rechutes et des complications chirurgicales(17).

♦ Scores endoscopiques dans la MC

*Le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)*

**1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:**

		0%	50%	100%
Ileum	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Caecum et colon droit	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Transverse	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Sigmoidé et colon gauche	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Rectum	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____

**2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS**

	Ulcérations profondes Niveau 12 si présentes	Ulcérations superficielles Niveau 6 si présentes	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)	Somme
Ileum					
Colon droit					
Transverse					
Colon gauche					
Rectum					

**TOTAL (somme de toutes les cases)** = [ ]

**TOTAL/nombre de segments explorés** = [ ]

**+ 3 si sténose ulcérée** = [ ]

**et + 3 si sténose non ulcérée** = [ ]

**CDEIS :** [ ]

Ce score, établi par le GETAID, reste peu utilisé en pratique courante du fait de sa présentation complexe. La rémission est définie par un CDEIS inférieur à 7.

*Le SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)* : ce score a été établi par Daperno et al.(19) et comporte 4 paramètres : taille des ulcérations, surface ulcérée, surface lésée et présence d'une sténose. Il s'agit d'une version simplifiée du CDEIS. L'une des limites majeures est l'impossibilité de mettre en évidence des variations de taille des lésions au sein d'une même catégorie.

*Score de Rutgeerts* : plus de la moitié des patients atteints d'une MC auront une intervention chirurgicale au cours de l'évolution de leur maladie. La prévention de la récurrence post-opératoire est donc un enjeu majeur. Rutgeerts et al. ont élaboré un score décrivant la récurrence iléale après résection iléocolique droite.

Stade i,0	Absence de lésions
Stade i,1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)
Stade i,2	Ulcérations aphtoïdes multiples ( > 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomoses (sur moins de 1 cm de long)
Stade i,3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i,4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

La récurrence endoscopique est définie par un score supérieur ou égal à i,2. A 5 ans la rémission endoscopique était de 90 % pour les scores i,0 et i,1, 60 % pour les i,2, 35 % pour les i,3 et 0 % pour les i,4(20) (scores établis à 1 an de la résection).

♦ Scores endoscopiques dans la RCH

L'UC-DAI (Ulcerative colitis- Disease Activity Index) ou « score Mayo »(21)

Mayo-score UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index) (À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)		
Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoidoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
<b>Total Score</b>		_

Score <2 : maladie inactive  
 Score compris entre 3 et 5:activité faible  
 Score entre 6 et 10 :activité modérée  
 Score >11 : activité sévère  
 Rutgeerts P, et al. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2462-7.

Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement :  
 Score <1 : rémission  
 Score compris entre 2 et 4:activité faible  
 Score entre 5 et 6 : activité modérée  
 Score entre 7 et 9: activité sévère

Il s'agit du score le plus utilisé à ce jour. La RCH est dite active quand le score est entre 6 et 12.

L'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)(22)

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (<5mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (>5mm), recouvertes d'un enduit fibreux	
	<input type="checkbox"/> 3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

L'item « friabilité » a disparu car non reproductible. Ce score a été récemment validé.

♦ Endoscopie et dépistage : comme vu précédemment les MICI sont associées à un risque plus important de dysplasie et de CCR. L'endoscopie est donc fondamentale notamment par la possibilité de faire des biopsies. Des biopsies étagées en lumière blanche avec biopsies ciblées en cas d'anomalies ou des biopsies ciblées par la méthode de chromoendoscopie en cas d'endoscopistes expérimentés sont recommandées(23). La Société française d'endoscopie digestive (recommandations ECCO) recommande une surveillance systématique après 6 à 8 ans d'évolution de toute colite inflammatoire quelque soit sa topographie initiale. Puis le rythme des coloscopies sera fonction de 4 facteurs de risque (1 point/ facteur) : pancolite, inflammation sévère, pseudo polypes et/ ou sténose colique et CCR chez un apparenté au premier degré. En cas de haut risque (3-4 points) la coloscopie devra être pratiquée tous les 1/ 2 ans, en cas de risque modéré (0- 2 points) elle devra être pratiquée tous les 3/ 4 ans. A noter le cas particulier de la cholangite sclérosante primitive où la surveillance doit être annuelle.

## 7. MARQUEURS FÉCAUX ET MICI

♦ Marqueurs fécaux : en raison de leur caractère non invasif pour le suivi d'une MICI plusieurs marqueurs fécaux ont été étudiés même si peu d'entre eux sont utilisables en pratique clinique. La calprotectine fécale et la lactoferrine fécale sont les deux marqueurs principaux(24). En cas de MICI active la réponse immunitaire a pour conséquence une infiltration de la muqueuse intestinale par les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les macrophages(25). Ceux-ci vont par la suite sécréter ces protéines qui seront détectées dans les selles. Les taux de CF sont proportionnels à l'infiltration des PNN dans la muqueuse intestinale(26). La lactoferrine fécale est une protéine de liaison au fer sécrétée par de nombreuses muqueuses. C'est un des premiers éléments de la réponse inflammatoire et possède une action antibactérienne(27). Plusieurs études ont montré une bonne corrélation avec l'activité endoscopique(26). D'autres marqueurs ont été étudiés : la protéine S100A12, la pyruvate kinase, les métalloprotéinases matricielles, certaines cytokines et chimiokines...(26)

♦ Calprotectine fécale (CF)

- Structure et Fonction : la CF a été découverte en 1980 par les travaux de Fagerhol, initialement appelée « L1-protéine »(28). Il s'agit d'une protéine de liaison au Zinc et au Calcium. Elle est synthétisée par les

macrophages et les monocytes et constitue 60 % des protéines cytosoliques des polynucléaires neutrophiles. Elle interagit avec les métalloprotéinases zinc-dépendantes, responsables de l'activation de cytokines pro-inflammatoires. Ceci lui confère des propriétés immuno-régulatrices, antibactériennes et antifongiques. Cette protéine est résistante à la protéolyse intestinale et stable pendant 7 jours à température ambiante.

- Applications cliniques

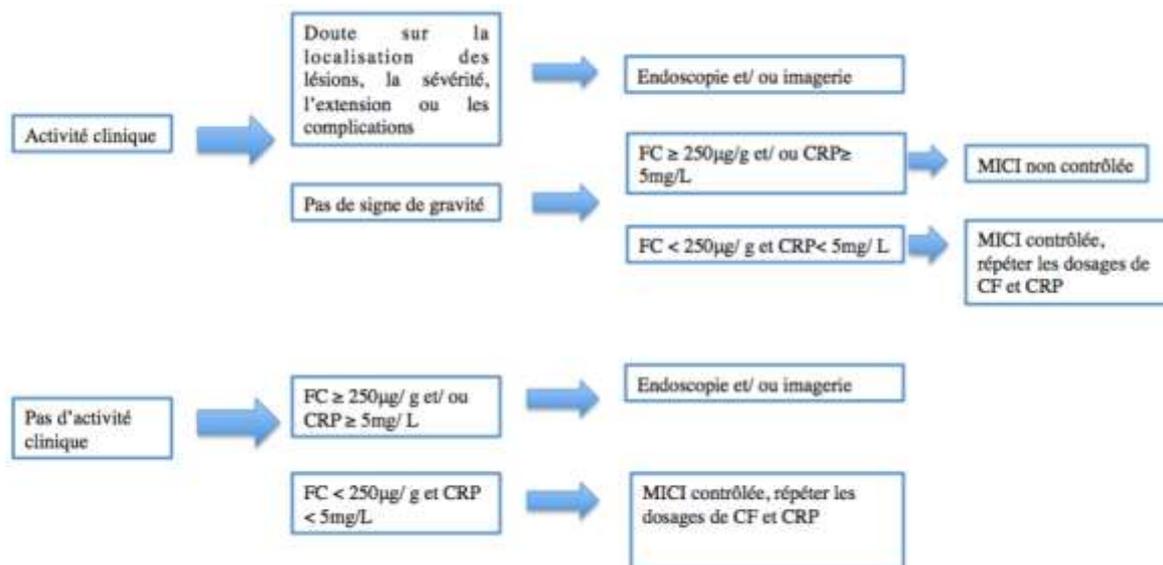
*Différenciation MICI/ Syndrome de l'intestin irritable (SII) :* la symptomatologie d'une MICI est non spécifique et peut survenir dans d'autres pathologies, notamment chez les patients présentant un SII. Le recours aux marqueurs non invasifs comme la CF permettrait de diminuer la réalisation d'endoscopies chez environ **2/3** des patients adultes(26). De multiples études mettent en évidence le rôle discriminant de la CF dans cette indication(29,30). Une méta-analyse de 13 études, comparant les taux de CF aux données endoscopiques, évaluait la **sensibilité** de la CF à discriminer une MICI d'un TFI à **93 %** et sa **spécificité** à **96 %**(31). La CF était légèrement moins performante dans les populations pédiatriques. **50µg/g** est le seuil retenu pour différencier MICI et SII(32).

*Localisation de l'atteinte de la MICI :* la plupart des études ne montrent **pas de différence significative** des taux de CF entre la MC et la RCH(26).

*Activité de la MICI :* la symptomatologie d'une MICI est souvent discordante avec l'inflammation muqueuse(33). Le gold standard est donc l'endoscopie digestive mais avec les contraintes liées à cet examen : invasif, coûteux et non dénué de risques. La CF est donc une alternative importante pour le suivi des patients. Les études ont montré une bonne corrélation entre les taux de CF et l'activité de la MICI(34). Même si aucun taux n'a été validé, un dosage supérieur à **200 µg/g- 250 µg/g** a montré une bonne précision pour prédire une activité endoscopique(35). Dans les **MC avec atteinte exclusivement grêlique** la sensibilité de la CF semble être moins bonne(36). Dans toutes les études les performances de la CF pour prédire une activité sont **supérieures à celles de la CRP**(34).

*Prédiction de la rechute :* dans une méta-analyse de 6 études la **sensibilité** de la CF pour prédire une rechute chez des patients avec une maladie quiescente pendant un an était de **78 %** et la **spécificité de 73 %**(37). Les résultats étaient similaires dans la MC et la RCH. Une sub-analyse de l'étude STORI suggérait que la combinaison d'une CF **inférieure à 250 µg/ g** et un **taux de CRP inférieur à 5 mg/ L** permettait de prédire une

cicatrisation muqueuse avec une bonne sensibilité et spécificité aux alentours de 70 % (34). Benitez et al proposèrent un algorithme décisionnel pour le suivi des MICI (34) :



*Evaluation de la réponse au traitement* : l'efficacité thérapeutique a longtemps été basée sur la réponse clinique. Il a par la suite été démontré que la rémission clinique ne permettait pas à elle seule d'améliorer le devenir des patients à long terme. La CME est devenu l'objectif thérapeutique (17). Une étude finlandaise démontra une bonne corrélation de la décroissance des scores CDEIS et CDAI avec la décroissance de la CF chez des patients atteints d'une MICI et traités par anti-TNF $\alpha$  (38). Une autre étude incluant 644 patients traités par anti-TNF $\alpha$  évaluait la réponse via les scores de Harvey-Bradshaw, CDEIS, la CRP et la CF (39). La CF (avec un seuil défini à 94 $\mu$ g/g) identifiait la rémission endoscopique avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 74 % (39).

*Prédiction de la récurrence post opératoire*: les données de la littérature sur ce sujet sont limitées et contradictoires. Les travaux de Lamb et al ont démontré que dans la MC la CF se **normalisait** habituellement dans **les 2 mois post opératoires** et **toute augmentation** était associée avec une **récidive** d'inflammation digestive (40). Toujours en cas de MC, l'étude menée par Boschetti et al retenait un seuil de **100  $\mu$ g/g** afin d'identifier une récurrence post-opératoire avec une sensibilité de 95 % et une valeur prédictive négative de 89% (41). En cas de taux inférieur à ce seuil cela permettrait d'éviter une endoscopie chez **30 %** de ces patients (41). D'autres études avec notamment un nombre plus important de patients inclus sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de la CF dans cette indication.

*Prédiction de la colectomie*: un taux élevé de CF chez des patients hospitalisés pour une colite aiguë grave est associé à un risque élevé de colectomie (42).

### - Limites de la CF

*Faux positifs:* on retrouve des taux de CF dans d'autres situations telles que les infections digestives, certaines pathologies inflammatoires (colites microscopiques, colites à éosinophiles, entéropathies auto-immunes, maladie caeliaque), les polypes coliques, les cancers digestifs, la cirrhose(26)...

*Variabilité intra-individuelle:* chez un même patient le taux de CF peut varier d'un jour à l'autre. Le niveau d'hydratation des selles et la technique du laboratoire peuvent être responsables de ces variations(26). Dans une étude de Moum et al incluant 63 patients suivis pour une MC, 2 dosages de CF étaient réalisés chez chaque patient sur 2 jours consécutifs : **seulement 5 %** des patients obtenaient des résultats rendant le dosage positif ou négatif (seuil de 200 µg/ g)(43). Une autre étude retrouvait également une faible variabilité(44). Ceci suggère que pour notre pratique clinique il convient d'interpréter avec prudence un dosage isolé de CF et de ne pas hésiter à répéter le dosage.

*Absence de seuil consensuel:* dans les différentes applications vues précédemment il n'existe pas de seuil clairement défini. Le seuil le plus fréquemment utilisé varie entre **50 et 200 µg/g**(34).

## 8. GRANDS PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE

### ♦ Les salicylés(45,46)

Définition: il s'agit des plus anciens médicaments utilisés. Le principe actif de ces molécules est l'acide 5 aminosalicylique (5-ASA). Ils sont responsables de multiples effets biologiques potentiellement bénéfiques dans les MICI. Certains agissent aussi bien au niveau du grêle que du côlon comme Pentasa®, Rowasa® et Fivasa® et d'autres uniquement au niveau du côlon comme Salazopyrine®.

### Indications:

RCH en poussée : en cas d'atteinte rectale ou recto-sigmoïdienne on retiendra les 5-ASA sous forme de suppositoires ou de lavements. Leur efficacité est bien établie. La posologie optimale est de 1g/jour. En cas de RCH étendue, les 5-ASA sont administrés par voie orale à la dose de 2 à 4 g/jour. Dans les formes sévères le recours à la corticothérapie est la règle.

Traitement d'entretien dans la RCH: en cas d'atteinte distale l'efficacité de la voie locale est bien démontrée

mais l'utilisation de suppositoires au long cours est souvent mal vécue.

Dans la MC la place des 5-ASA est beaucoup plus limitée probablement du fait que les 5-ASA ne traitent que la surface muqueuse.

Effets secondaires: on notera la toxicité rénale qui bien que rare nécessite une surveillance biologique au long cours. Des pancréatites aiguës peuvent également être observées.

5-ASA et CCR: les 5-ASA pourraient réduire l'incidence du CCR même si ce rôle est actuellement débattu.

#### ◆ Les corticoïdes

Définition: les corticoïdes sont restés pendant plus d'un demi-siècle le traitement de référence des MICI en poussée. Leur impact limité sur l'évolution de la MICI, l'avènement des biothérapies et leurs nombreux effets secondaires (non détaillés ici) ont largement modifié leurs indications. Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires puissantes. Le budésonide est un corticoïde de synthèse qui a une action topique maximale au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit avec des effets systémiques moindres.

#### Indications:

Dans le MC(6) : en cas de poussée minime d'une MC iléo-caecale le budésonide est le traitement de première intention. En cas de poussée sévère d'une MC iléo-caecale seule la corticothérapie classique est recommandée. En cas de MC colique en poussée les corticoïdes sont le traitement de référence.

Dans la RCH(47): en cas de RCH pancolique les corticoïdes systémiques sont indiqués en cas d'absence de réponse rapide ou suffisante aux dérivés salicylés. En cas de poussée sévère un traitement systémique par corticoïdes est indiqué.

**Les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien des MICI.**

♦ Les immunosuppresseurs (IS)

Les différentes molécules

- Azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinethol®)(48,49) : on retiendra un délai de 3 mois pour juger de leur efficacité. Le dosage des nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN) est utile en cas d'échec : si leur taux est supérieur ou égal à 400 UI une augmentation de posologie est inutile. Leur effet est suspensif. Compte-tenu du risque de cytopénie une surveillance de l'hémogramme est nécessaire. La principale réticence à leur utilisation est le risque majoré d'affections malignes notamment le lymphome lié à EBV(50) et les cancers cutanés type baso et spino-cellulaires.
- Le méthotrexate(51,52) : on l'utilise à la posologie de 25 mg/ semaine par voie SC. Il peut être à l'origine de troubles digestifs, d'éruptions cutanées ou de stomatites. Il existe aussi un risque de cytopénie, pneumopathie d'hypersensibilité et de toxicité hépatique. Une supplémentation par acide folique est nécessaire.
- Ciclosporine(53) : son efficacité a été démontrée dans les poussées sévères et/ ou corticorésistantes de RCH. Il convient de surveiller la fonction rénale et hépatique.

Indications

Première poussée : il est admis de ne pas introduire d'IS dès la 1<sup>ère</sup> poussée. Cependant la mise en route très précoce d'un analogue des purines est discutée. Certaines circonstances feront envisager ce type de traitement dès la 1<sup>ère</sup> poussée : colites aiguës graves inaugurales, contre-indication à la corticothérapie, lésions anatomiques dans la MC (atteinte étendue du grêle, lésions ano-périnéales évolutives).

Formes chroniques actives: il s'agit de l'indication classique des IS.

♦ Les anti-TNF

Définition: le tumor necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la MC. L'arrivée des biothérapies avec en chef de file les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge des MICI. 3 anti-TNF sont utilisés dans la MC : l'infliximab/Rémicade®, l'adalimumab/Humira® et le certolizumab/Cimzia®. Dans la RCH : seul le certolizumab n'a pas l'AMM et on peut également utiliser le golimumab/Simponi®. Les mécanismes d'action restent encore à ce jour mal connus. Les anti-TNF ont tous le même profil de tolérance et les mêmes effets secondaires. Il existe une augmentation du risque d'infections sévères et concernant les

affections néoplasiques seuls les cancers cutanés sont légèrement plus fréquents. Une surveillance clinique et notamment gynécologique et dermatologique doivent être réalisées.

### Indications(6,47)

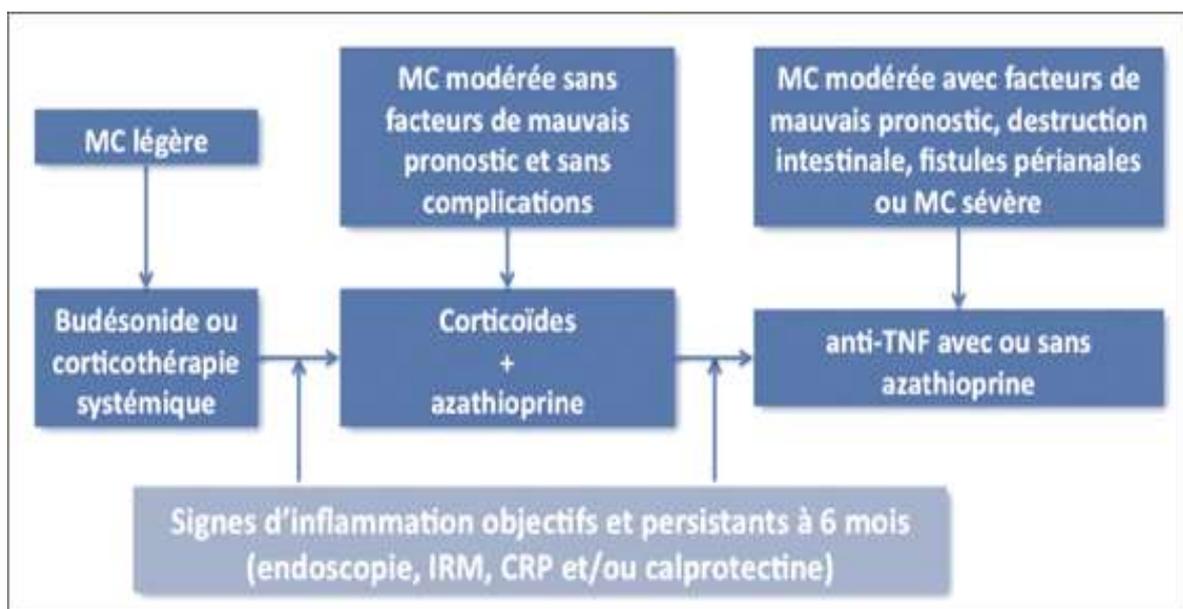
Dans la MC : en cas de maladie modérée les anti-TNF doivent être débutés après échec des IS. En cas de maladie sévère, de facteurs de mauvais pronostic et/ou destruction de la paroi intestinale ils sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne.

Dans la RCH : le traitement sera débuté en cas de cortico-résistance. En cas d'échec d'un traitement par aminosalicylés les anti-TNF seront débutés après le traitement par corticoïdes et thiopurines.

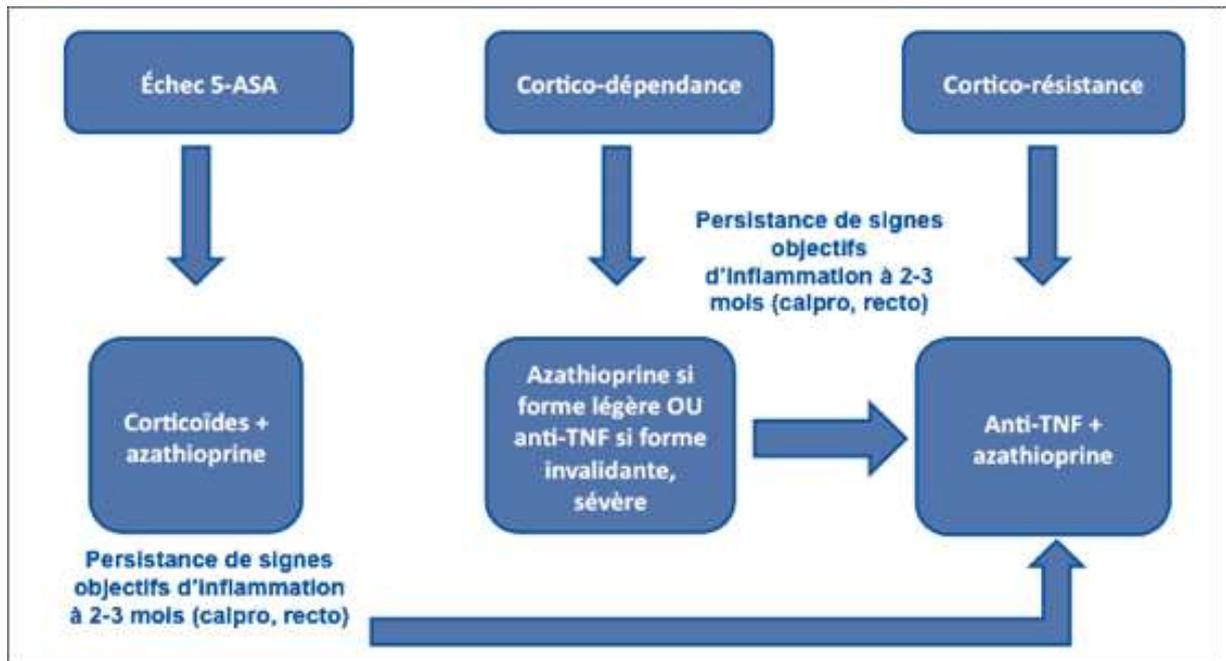
Association aux IS: l'association infliximab et azathioprine est plus efficace que l'infliximab seul. En raison du risque majoré d'infections et de lymphome, un traitement par anti-TNF seul est à privilégier chez le sujet jeune et chez le sujet âgé (plus de 65 ans). En revanche en cas de maladie sévère, compliquée, une association (avec infliximab principalement) est recommandée(54,55).

Récemment 2 algorithmes ont été proposés (56) :

Dans la MC :



Dans la RCH :



◆Autres:

Le védolizumab : il s'agit d'un anti-intégrine, molécule clé dans la réponse immunitaire. Il est indiqué dans les MC et les RCH non contrôlées malgré un traitement conventionnel et/ ou les anti-TNF.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants non pathogènes qui exercent une action positive.

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non digestibles par l'hôte.

## 9. BIBLIOGRAPHIE

1. Rambaud J-C. *Traité de Gastroentérologie*. Flammarion; 2005.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013 Feb;45(2):89–94.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov;39(5):690–7.
5. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91–9.
6. Assche GV, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb 1;4(1):7–27.
7. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 15;18(10):1009–16.
8. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556–85.
9. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec 1;6(10):965–90.
10. Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):642–51.
11. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2857–65.
12. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 15;23(8):1097–104.
13. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Jun;10(6):639–45.
14. van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. [Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations (Spanish version)]. *Rev Gastroenterol México*. 2015 Mar;80(1):74–106.

15. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):158–64.
16. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014 Jan;8(1):31–44.
17. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Oct;5(5):477–83.
18. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, Chevaux J-B, Faure P, Filippi J, et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy*. 2013 Nov;45(11):936–43.
19. Daperno M, D’Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505–12.
20. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):956–63.
21. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763–86.
22. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):987–95.
23. Subramanian V, Mannath J, Ragnath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Feb;33(3):304–12.
24. Wright EK. Calprotectin or Lactoferrin: Do They Help. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(1-2):98–104.
25. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut*. 2009 Jun 1;58(6):859–68.
26. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr;20(4):742–56.
27. Wang Y, Pei F, Wang X, Sun Z, Hu C, Dou H. Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):12319–32.
28. Fagerhol MK. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet Lond Engl*. 2000 Nov 25;356(9244):1783–4.
29. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2009 Jan;41(1):56–66.

30. Otten CMT, Kok L, Witteman BJM, Baumgarten R, Kampman E, Moons KGM, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(9):1275–80.
31. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
32. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Feb;12(2):253–62.e2.
33. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994 Feb;35(2):231–5.
34. Benítez JM, García-Sánchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Nov 15;6(4):203–9.
35. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2218–24.
36. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):e641–51.
37. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1894–9.
38. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1392–8.
39. af Björkesten C-G, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):528–37.
40. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg*. 2009 Jun;96(6):663–74.
41. Boschetti G, Laidet M 'harid, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):865–72.
42. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):673–8.
43. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jul;16(7):1091–2.

44. Naismith GD, Smith LA, Barry SJE, Munro JI, Laird S, Rankin K, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Mar;37(6):613–21.
45. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD008870.
46. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000544.
47. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012 Dec;6(10):991–1030.
48. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD000067.
49. Timmer A, McDonald JWD, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD000478.
50. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1121–5.
51. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006884.
52. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD007560.
53. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994 Jun 30;330(26):1841–5.
54. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):392–400.e3.
55. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2008 Feb 23;371(9613):660–7.
56. Quand débiter un traitement anti-TNF ? [Internet]. FMC-HGE. [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/quand-debiter-un-traitement-anti-tnf/>

## II. ARTICLE

### 1. RÉSUMÉ:

**Objectif :** la calprotectine fécale est le marqueur le plus utilisé pour surveiller de façon non invasive les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique intestinale. Le but de cette étude était d'évaluer pour la première fois l'observance des patients au dosage de la calprotectine fécale.

**Méthodes :** nous avons mené une étude prospective, observationnelle, monocentrique, entre décembre 2014 et juillet 2015 dans un CHU en France. Tous les patients adultes vus consécutivement dans notre service pour une maladie inflammatoire chronique intestinale pour lesquels un dosage de la calprotectine fécale était prescrit dans le cadre de leur suivi étaient inclus. Une information écrite sur la calprotectine fécale et la façon de réaliser le prélèvement était délivrée. Ils devaient rapporter un échantillon de leurs selles lors de leur prochaine venue afin de procéder au dosage de la calprotectine fécale. Ils ont ensuite répondu à un questionnaire : avez-vous rapporté l'échantillon de selles? Si non, pour quelle(s) raison(s) ? Si oui, avez-vous rencontré des difficultés ? Connaissez-vous le dosage de la calprotectine fécale ?

**Résultats:** 101 patients dont 50 hommes ont été inclus (50 hommes ; 77 maladie de Crohn). L'âge moyen était de 40 ans (19-68). 89 patients avaient pour traitement de fond des perfusions d'infliximab, 10 de védolizumab et 2 n'avaient pas de traitement biologique. 80% (79/101) avaient une maladie cliniquement quiescente au moment du dosage. 35 % (37/101) des patients ont réalisé le dosage de CF. 80% (81/101) des patients ne connaissaient pas la CF. La raison principale de non réalisation du dosage était un oubli (76.6%). Les autres raisons étaient: pas de bénéfice retrouvé à réaliser le test (11%), constipation (7.8%), refus de manipuler les selles (3.1%) et difficultés de prélèvement des selles (1.5%).

**Conclusion:** Seul un tiers des patients a réalisé le dosage de calprotectine fécale. La raison principale était l'oubli. Ces données soulignent la nécessité d'une meilleure éducation thérapeutique de nos patients et l'importance des tests réalisables au domicile afin d'améliorer leur observance pour le dosage de la calprotectine fécale.

## 2. ARTICLE

### **Compliance with the fecal calprotectin test in patients with inflammatory bowel disease**

Chloé Maréchal<sup>1,2</sup>; Isabelle Aimone-Gastin<sup>4</sup>; Cédric Baumann<sup>3</sup>; Bastien Dirrenberger<sup>1,2</sup>; Jean-Louis Guéant; Laurent Peyrin-Biroulet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>INSERM U954 and Nancy University Hospital, Nancy, France.

<sup>2</sup>Department of Hepatogastroenterology, Nancy University Hospital, Nancy, France

<sup>3</sup> ESPRI-BioBase Unit, PARC Clinical Research Support Facility, Nancy University Hospital, Nancy, France

<sup>4</sup>Department of Biochemistry, Nancy University Hospital, Nancy, France

Abbreviations used in this paper:

IBD: Inflammatory Bowel Disease

UC: Ulcerative colitis

CD: Crohn disease

FC: Fecal Calprotectin

Disclosures:

LPB: Consulting fees from Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, Pharmacosmos, Pilège, BMS, UCB-pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, HAC-Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, and Forward Pharma GmbH. Lecture fees from Merck, Abbvie, Takeda, Janssen, Takeda, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, Mitsubishi, and HAC-pharma.

The others authors declare no conflicts of interest.

**Correspondence:**

Professor Laurent Peyrin-Biroulet MD, PhD

INSERM U954 and Department of Hepatogastroenterology

Nancy University Hospital

Allée du Morvan

F-54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

E-mail: [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com)

Keywords: inflammatory bowel disease, fecal calprotectin, compliance.

## **Abstract**

**Background:** We investigated for the first time levels of compliance with fecal calprotectin (FC) test in inflammatory bowel disease (IBD) patients.

**Methods:** All consecutive adult IBD patients having been prescribed an FC test between December 2014 and July 2015 were included. At their next visit to the hospital, patients had to return a stool sample for fecal calprotectin test and answer a simple questionnaire: *have you brought a stool sample? If not, why not? If so, did you encounter any difficulties when collecting the sample? Were you aware of FC before being asked to take the test?*

**Results:** 101 patients were included (50 men; 77 patients with Crohn's disease). The range age was 40 (19-68). 89 patients were being treated with infliximab, ten were on vedolizumab, and two were not being treated with a biologic. 37 patients (35%) had performed the FC test. 81 patients (80%) had not been aware of FC before being asked to take the test. Of the 64 patients who did not take the test, the prime reasons for non-compliance were forgetfulness (n=49, 76.6%), a lack of perceived benefit for the test (n=7, 11%), constipation (n=5, 7.8%), refusal to handle feces (n=2, 3.1%), and difficulty collecting the stool sample (n=1, 1.5%).

**Conclusion:** Only one third of the patients performed the FC test. The main reason for non-compliance was forgetfulness. Our present results emphasize the need for better patient education on the importance of complying with FC testing and the future of FC testing at home.

## **Introduction**

Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses a number of disabling, chronic, inflammatory conditions(1). Mucosal healing is a major therapeutic goal in IBD(2), and has been associated with lower rates of relapse, hospitalization and surgery(3–6). At present, the management of IBD is based on “treat-to-target” strategies, with regular assessments of disease activity (using validated outcome measures) and a subsequent adjustment of treatment if persistent inflammatory activity is detected (7). Direct endoscopic assessment of mucosal inflammation is the current gold standard(8). However, this procedure is relatively invasive, time-consuming and costly; furthermore, endoscopy is associated with patient discomfort and is not risk-free (9–11). A number of fecal markers can potentially be used to (i) differentiate between quiescent and active disease states, (ii) assess mucosal healing or (iii) predict the response to therapy(12–15). The two most commonly used markers are fecal calprotectin (FC) and lactoferrin(16). FC is a calcium-binding protein that accounts for approximately 60% of the cytosolic protein in neutrophils(17). Given that FC is stable in feces, it can be used as a marker for neutrophil infiltration of gastrointestinal tissues and thus gut inflammation(18). FC is considered to be the most accurate non-invasive marker for monitoring mucosal healing in IBD (19–27). Compliance with this test is essential if the patient is to benefit from the results. However, some patients may forget or be reluctant to perform this test (28,29). Furthermore, regular monitoring is a major issue in chronic diseases like IBD (30,31). Hence, the present study sought to (i) investigate for the first time compliance with the FC test in a population of IBD patients and (ii) identify factors associated with non-compliance.

## **Methods**

### **Study design**

A prospective observational study was performed at Nancy University Hospital (Nancy, France) between December 2014 and July 2015. A FC test was prescribed to all consecutive adult (over-18) patients in the Nancy IBD cohort as part of our department’s standard care for IBD. The Nancy IBD cohort has been registered with the French National Data Protection Commission (*Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés*; reference: N81404720). All patients had Crohn’s disease (CD) or ulcerative colitis (UC). The patients’ demographic and clinical characteristics were recorded.

All patients received written information on the FC test's purpose and procedure (as in our routine practice). Patients were asked to return a stool sample at the time of their next infliximab or vedolizumab infusion and to complete a short questionnaire: *have you brought a stool sample to this consultation? If not, why not? If so, did you encounter any difficulties when collecting the sample? Were you aware of FC before being asked to take the test?*

Lastly, we recorded each patient's serum C-reactive protein level.

### **Statistical analyses**

Categorical variables were quoted as the number (percentage), and continuous variables were quoted as the mean  $\pm$  standard deviation (range). Factors associated with compliance with the FC test were identified in bivariate logistic regression analyses. A multivariable logistic regression model was then computed using candidate variables with a p-value < 0.2 in the bivariate analysis. A stepwise procedure was applied, with a significance-level-to-enter < 0.2 and significance-level-to-stay < 0.05. The strength of association was estimated by calculating the crude and adjusted odds ratios (ORs) [95% confidence interval (CI)]. The alpha risk was set to p < 0.05. All analyses were performed using SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## **Results**

### **Study population**

A total of 101 patients were included (50 men and 51 women) (Table 1). The mean (range) age was 40 (19-68). At the time of the study, the mean (range) duration of IBD was twelve years (1-35). Seventy-seven patients had CD, 23 had UC and 1 had a non-classified form of colitis. Thirty-two patients (32%) had a history of surgery. 89 patients were being treated with infliximab, ten were on vedolizumab, and two patients were not being treated with a biologic. 94 patients (93%) had previously been treated with infliximab, with 37 (37%) for thiopurines, 12 (12%) for methotrexate, 12 (12%) for salicylate derivatives, 10 (10%) for vedolizumab, 9 (9%) for adalimumab, and 6 (6%) for

budesonide. Eighty patients (80%) had clinically quiescent disease at the time of the test. The mean serum CRP level was 5 mg/L. Eighty-three patients (82%) said that they had not been aware of FC before being asked to perform the test.

### **Compliance with the FC test, and clinical factors associated with compliance/non-compliance.**

Thirty-seven of the 101 patients (36%) brought a stool sample to the next consultation. None of these patients reported difficulty in collecting a stool sample for the FC test.

Four statistically significant factors were identified in a bivariate analysis (Table 2). Two factors were associated with compliance with the FC test: stricturing behavior (OR [95%CI] = 4.3 [1.3-14]; p=0.03) and previous or ongoing treatment with vedolizumab (OR [95%CI] = 4.7 [1.1-19.6]; p= 0.02). Ongoing treatment with infliximab (vs. vedolizumab) was associated with non-compliance (OR [95%CI] = 0.2 [0.1-0.9]; p=0.03). Prior awareness of FC's knowledge was also associated with non-compliance (OR [95%CI] = 0.3 [0.1-1.1]; p=0.04).

After applying stepwise selection in a multivariate analysis, stricturing behavior was the only factor significantly associated with compliance with the FC test (OR [95%CI] = 4.3 [1.3-14]; p 0.03).

Gender, disease type, clinical activity, a history of surgery, and other previous treatments were not associated with compliance.

### **Reasons for non-compliance with FC test**

The prime reasons for not bringing back the stool sample (n=64) were as follows (Figure 1). Forgetfulness was reported by 49 patients (76.6%), six patients (11%) did not consider that the FC test was of value, five patients (7.8%) reported constipation, two (3.1%) refused to handle stools, and one patient (1.5%) reported difficulty in collecting a stool sample.

## Discussion

This is the first study to have investigated compliance with the FC test in patients with IBD. We found that only one third of the patients complied with this test.

Treatment adherence is acknowledged to be a major therapeutic goal in chronic disorders such as hypertension(32) and diabetes(33). However, rates of compliance with long-term treatments are far from optimal, with an average value of 50%(34). Sub-optimal treatment compliance has been also reported in immune- diseases (IMIDs). In IBD, treatment compliance rates range from 7% to 72%(35). A systematic review of 73 studies (31) has assessed the factors associated with non-compliance with treatment for IMIDs. As in the present study, few studies(31) found an association between compliance on one hand and demographic factors, disease activity, and disease duration on the other. In terms of treatment-related factors, greater compliance was observed in patients receiving TNF antagonists (31). In the present study, compliance was worse in patients on infliximab than in patients on vedolizumab. However, this result was barely significant, given that only 10 patients were being treated with vedolizumab. Moreover, this factor was not statistically significant in a multivariate analysis. We also found that previous or ongoing treatment with vedolizumab was associated with better compliance. We hypothesized that vedolizumab-treated patients were more compliant because their disease was more likely to be resistant to conventional treatments (36). Moreover, vedolizumab-treated patients have often undergone many endoscopic assessments and have a better understanding of the value of FC as a non-invasive marker. A systematic review reported that practical factors (such as traveling, busy lifestyles, and forgetfulness) had an impact on treatment compliance(31). In the present study, the main reason for non-compliance was forgetfulness. Our patients were seen every month or every two months in our IBD infusion clinic; we hypothesize that compliance would be even worse in patients seen every three or six months. Home testing might improve compliance, and the latest rapid FC tests have much the same diagnostic performance as conventional ELISAs value (37). Self-monitoring could improve compliance with IBD medications, just as home blood pressure monitoring is associated with better compliance with anti-hypertensive medications in hypertensive patients (32,38).

It is important to find ways of improving the observed, poor compliance with the FC test. A systematic review(39) has sought to identify the most suitable interventions for improving treatment compliance in

patients with IMIDs. Although patient education alone had no effect on compliance rates, multicomponent interventions did have a significant association with compliance(39). In the present study, prior awareness of FC was not associated with better compliance. If patient education alone is not sufficient, it could be combined with further information related to the patient's beliefs, practical problems with the test, and greater encouragement to perform the test. Text-message-based reminders might also be of value.

The compliance rate for colorectal cancer screening is around 30% percent (40,41), which is similar to the value observed here for the FC test. These results indicated that compliance with a fecal test is a major issue. Poor patient awareness and a lack of advice from physician are both factors associated with poor compliance(40). Compliance with the FC test might be better if more information was provided by the physician prescribing the test.

The main strength of the present study was its prospective design. However, the study also had some limitations. Firstly, it was a single-center study. Secondly, all but two of the patients were being treated with a biologic in a day hospital. Thirdly, the number of included patients was relatively small, and the statistical power of the multivariate model may have been too low to highlight other significant associations with FC compliance.

In conclusion, the current treatment strategy in IBD (based upon the regular assessment of disease activity and then treatment adjustment) requires repeated testing for non-invasive markers (such as FC). However, we found that only one third of patients complied with this test. Multicomponent patient education might increase compliance rates. Home testing is probably of value in IBD monitoring.

## REFERENCES

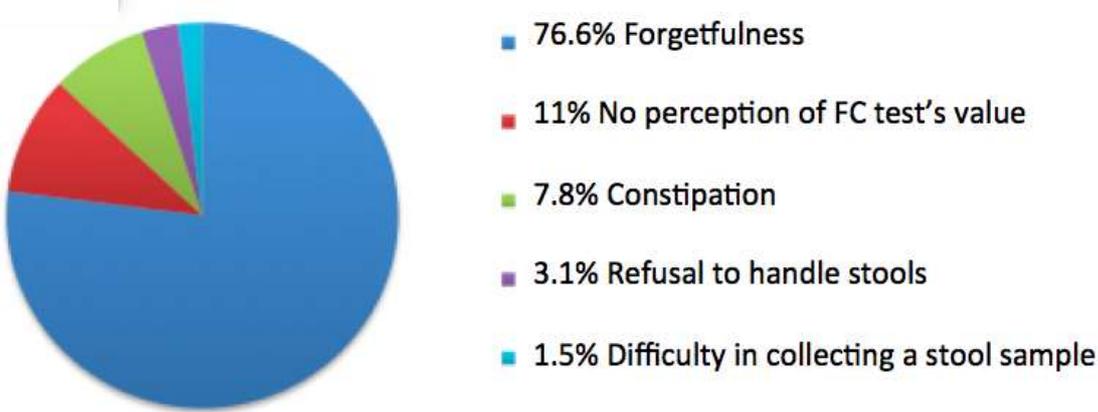
1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641–57.
2. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5:477–83.
3. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;1295–301.
4. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;371:660–7.
5. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102–11.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018.
9. Dubé C. Minor adverse events postcolonoscopy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:606.
10. Lüning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB, Tan ACITL, Rosman C. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. *Surg Endosc*. 2007;21:994–7.
11. Svensson MH, Svensson E, Lasson A, Hellström M. Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease. *Radiology*. 2002;222:337–45.
12. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:802–19.
13. Benitez J-M, Meuwis M-A, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;62:1806–16.
14. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:742–56.

15. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. 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.
16. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle J-L, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1190–8.
17. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:793–8.
18. Saverymuttu SH, Peters AM, Crofton ME, Rees H, Lavender JP, Hodgson HJ, et al. 111Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut.* 1985;26:955–60.
19. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407–15.
20. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1894–9.
21. D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2218–24.
22. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JGP, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2111–7.
23. Naismith GD, Smith LA, Barry SJE, Munro JI, Laird S, Rankin K, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:613–21.
24. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1091–2.
25. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn’s disease after surgery. *Gastroenterology.* 2015;148:938–47.e1.
26. Boschetti G, Laidet M ’harid, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:865–72.
27. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Peña C, Benitez Estevez AJ, et al. Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2015 In Press
28. Macrae FA, St John DJ, Ambikapathy A, Sharpe K, Garner JF. Factors affecting compliance in colorectal cancer screening. Results of a study performed in Ballarat. *Med J Aust.* 1986;144:621–3.

29. Mant D, Fuller A, Northover J, Astrop P, Chivers A, Crockett A, et al. Patient compliance with colorectal cancer screening in general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 1992;42:18–20.
30. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*;19:1528–33.
31. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, et al. A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther.* 2015 ;32:983–1028.
32. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm JMCP.* 2006;12:239–45.
33. Giorda C, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, et al. The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. *PloS One.* 2012;7:e33839.
34. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs Sigma Theta Tau.* 2003;35:207.
35. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:525–39.
36. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Lia Scribano M, et al. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2016 In Press
37. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJM. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med.* 2013;5:825–31.
38. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2006;8:174–80.
39. Depont F, Berenbaum F, Filippi J, Le Maitre M, Nataf H, Paul C, et al. Interventions to Improve Adherence in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders: A Systematic Review. *PloS One.* 2015;10:e0145076.
40. Viguier J, Calazel-Benque A, Eisinger F, Pivot X. Organized colorectal cancer screening programmes: how to optimize efficiency among general practitioners. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2011;20 Suppl 1:S26–32.

**ANNEXES**

**Figure 1:** Reasons for non compliance



**Table 1: Baseline characteristics of the 101 patients**

<b>Variable</b>		<b>Absolute number (n=101)</b>	<b>%/mean</b>	<b>Standart Deviation</b>
Age (years)		101	40.0	12.6
Sex	Male	50	49.5	
	Female	51	50.5	
Duration of IBD (years)		101	12.3	8.5
Disease type	Crohn disease	77	76.2	
	Ulcerative colitis	23	22.8	
	Inclassified colitis	1	1	
Montreal classification	A1	14	18.2	
	A2	50	64.9	
	A3	13	16.9	
	L1	24	31.2	
	L2	21	27.3	
	L3	32	41.6	
	B1	34	44.2	
	B2	21	27.3	
	B3	22	28.6	
	p	34	44.2	
	E1	2	8.7	
	E2	5	21.7	
	E3	16	69.6	
Intravenous treatment	Infliximab	89	88	
	Vedolizumab	10	10	
	No	2	2	

	Infliximab	94	93	
	Thiopurines	37	36.6	
	Methotrexate	12	11.9	
Other treatment received	Vedolizumab	10	9.9	
	Adalimumab	9	8.9	
	Salicylate derivatives	12	11.9	
	Budésónide	6	5.9	
Surgical history	No	68	68	
	Yes	32	32	
Clinical activity	No	80	79	
	Yes	21	21	
C-reactive protein		100	5.0	6.0
Fecal calprotectin's knowledge		18	18	

**Table 2: Factors associated with compliance in bivariate analysis**

Factor	Odds Ratio	CI 95%	p
<b>Genre</b>			<b>0.05</b>
Male	1		
Female	0.4	0.2-0.1	
<b>Duration of IBD (years)</b>	1	0.9-1	<b>0.74</b>
<b>Disease type</b>			<b>0.22</b>
Crohn disease	1		
Ulcerative colitis	1.8	0.7-4.6	
<b>A</b>			<b>0.58</b>
A1	1		
A2	1.2	0.3-4.3	
A3	2.1	0.4-10.5	
<b>L</b>			<b>0.60</b>
<b>Montreal classification</b>			
L1	1		
L2	0.6	0.2-1.9	
L3	0.6	0.2-1.9	
<b>B</b>			<b>0.03</b>
B1	1		
B2	<b>4.3</b>	1.3-14	
B3	1.2	0.4-4.2	
<b>p</b>	0.7	0.3-1.8	<b>0.47</b>

<b>E</b>				<b>0.92</b>
	E1	1.0		
	E2	0.7	0.0-18.1	
	E3	1.0	0.1-18.9	
<b>Intravenous treatment</b>				<b>0.03</b>
	Infliximab	0.2	0.1-0.9	
	Vedolizumab	1		
<b>Surgical history</b>		0.9	0.4-2.2	0.81
<b>Fecal calprotectin's knowledge</b>				<b>0.04</b>
	No	1		
	Yes	0.3	0.1-1.1	
<b>Clinical activity</b>				<b>0.50</b>
	No	1		
	Yes	1.4	0.5-3.7	
<b>Other treatment already received</b>				
<b>Infliximab</b>				<b>0.73</b>
	No	1		
	Yes	0.8	0.2-3.6	
<b>Thiopurines</b>				<b>0.81</b>
	No	1		
	Yes	0.9	0.4-2.1	
<b>Methotexate</b>				<b>0.31</b>
	No	1		
	Yes	1.9	0.6-6.3	
<b>Vedolizumab</b>				<b>0.02</b>
	No	<b>1</b>		
	Yes	<b>4.7</b>	1.1-19.6	

<b>Adalimumab</b>				0.61
No	1			
Yes	1.4	0.4-5.7		
<b>Salicylate derivatives</b>				0.10
No	1			
Yes	0.3	0.1-1.5		
<b>Budesonide</b>				0.49
No	1			
Yes	1.8	0.3-9.4		

VU

NANCY, le **9 mai 2016**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **9 mai 2016**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9167

NANCY, le **13 mai 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

**RESUME DE LA THESE:**

**OBJECTIF :** la calprotectine fécale est le marqueur le plus utilisé pour surveiller de façon non invasive les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique intestinale. Le but de cette étude était d'évaluer pour la première fois l'observance des patients au dosage de la calprotectine fécale.

**METHODES:** nous avons mené une étude prospective, observationnelle, monocentrique, entre décembre 2014 et juillet 2015 dans un CHU en France. Tous les patients adultes vus consécutivement dans notre service pour une maladie inflammatoire chronique intestinale pour lesquels un dosage de la calprotectine fécale était prescrit dans le cadre de leur suivi étaient inclus. Une information écrite sur la calprotectine fécale et la façon de réaliser le prélèvement était délivrée. Ils devaient rapporter un échantillon de leurs selles lors de leur prochaine venue afin de procéder au dosage de la calprotectine fécale. Ils ont ensuite répondu à un questionnaire : avez-vous rapporté l'échantillon de selles? Si non, pour quelle(s) raison(s) ? Si oui, avez-vous rencontré des difficultés ? Connaissiez-vous le dosage de la calprotectine fécale ?

**RESULTATS:** 101 patients dont 50 hommes ont été inclus (50 hommes ; 77 maladie de Crohn). L'âge moyen était de 40 ans (19-68). 89 patients avaient pour traitement de fond des perfusions d'infliximab, 10 de védolizumab et 2 n'avaient pas de traitement biologique. 80% (79/101) avaient une maladie cliniquement quiescente au moment du dosage. 35 % (37/101) des patients ont réalisé le dosage de CF. 80% (81/101) des patients ne connaissaient pas la CF. La raison principale de non réalisation du dosage était un oubli (76.6%). Les autres raisons étaient: pas de bénéfice retrouvé à réaliser le test (11%), constipation (7.8%), refus de manipuler les selles (3.1%) et difficultés de prélèvement des selles (1.5%).

**CONCLUSION:** Seul un tiers des patients a réalisé le dosage de calprotectine fécale. La raison principale était l'oubli. Ces données soulignent la nécessité d'une meilleure éducation thérapeutique de nos patients et l'importance des tests réalisables au domicile afin d'améliorer leur observance pour le dosage de la calprotectine fécale.

---

**COMPLIANCE WITH THE FECAL CALPROTECTIN TEST IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE.**

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2016**

---

**MOTS CLEFS:** Calprotectine fécale, observance, maladies inflammatoires chroniques intestinales

---

**INTITULE ET ADRESSE:**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
**9, avenue de la Forêt de Haye**  
**54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY**