



HAL
open science

La calprotectine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

Xavier Romand, Chloé Bernardy, Minh Vu Chuong Nguyen, Anaïs Courtier, Candice Trocme, Margot Clapasson, Marie-Hélène Paclet, Bertrand Toussaint, Philippe Gaudin, Athan Baillet

► To cite this version:

Xavier Romand, Chloé Bernardy, Minh Vu Chuong Nguyen, Anaïs Courtier, Candice Trocme, et al.. La calprotectine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. *Revue du Rhumatisme*, 2020, 87, pp.253 - 260. 10.1016/j.rhum.2020.01.033 . hal-03490898

HAL Id: hal-03490898

<https://hal.science/hal-03490898>

Submitted on 22 Aug 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La calprotectine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

Xavier Romand ^{A*}, Chloé Bernardy ^{A*}, Minh Vu Chuong Nguyen ^{A, B}, Anaïs Courtier ^B, Candice Trocme ^{C, D}, Margot Clapasson ^A, Marie-Hélène Paclet ^{A, D}, Bertrand Toussaint ^{C, D}, Philippe Gaudin ^{A, B}, Athan Baillet ^{A, B}

^a GREPI, EA 7408, Université Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

^b Sinnovial SAS, Avenue de Kimberley, 38130 Échirolles, France

^c TIMC-IMAG Laboratoire UMR 5525, CNRS, Université Grenoble Alpes, 38041 Grenoble, France.

^d Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Hôpital Michallon Pôle Biologie, Laboratoire de Biochimie des Enzymes et des Protéines, 38700 La Tronche, France

*les deux auteurs ont contribué de manière équitable à ce travail

Auteur correspondant : Chloé Bernardy, Univ. Grenoble Alpes, GREPI, EA 7408, Université Grenoble Alpes, La Tronche 38700, France.

cbernardy@chu-grenoble.fr

+33628735836

ABSTRACT

La calprotectine est une protéine de liaison au calcium exprimée au site inflammatoire par les neutrophiles et les monocytes afin d'activer le système immunitaire inné. Grâce à cette caractéristique unique, elle constitue un bon indicateur de l'inflammation locale dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. L'ensemble des données met en évidence le rôle clé que joue la calprotectine dans le processus inflammatoire de plusieurs rhumatismes inflammatoires. L'intérêt des dosages de calprotectine sérique ou plasmatique a été largement étudié ces dernières années, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite, l'arthrite juvénile idiopathique et les vascularites associées aux ANCA. La calprotectine a été identifiée comme un biomarqueur performant qui permet d'évaluer et de suivre l'activité de la maladie mais également de prédire l'évolution structurale ou la réponse au traitement. La calprotectine a montré son intérêt dans la prédiction de la progression radiologique dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. La calprotectine est également un biomarqueur prédictif du risque de rechute dans les vascularites associées aux ANCA et de maladie inflammatoire de l'intestin dans les spondyloarthrites. Néanmoins, les études rapportent des résultats contradictoires qui nécessitent d'être confirmés dans de plus larges cohortes. L'absence de standardisation du dosage de calprotectine rend difficile la reproduction des résultats et la comparaison entre les différentes études. Dans cette revue, nous discutons de l'intérêt de la calprotectine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques en tant que biomarqueur diagnostique, d'activité ou pronostique.

Mots clés : calprotectine ; biomarqueur ; rhumatismes inflammatoires chroniques

1. Introduction

La calprotectine (protéine à calcium S100A8/A9 ou Myeloid Related Protein 8/14) est principalement exprimée dans les cellules d'origine myéloïde (1), à savoir les neutrophiles et les monocytes ainsi que dans les stades précoces de différenciation des macrophages (2). S100A8 et S100A9 représentent 40 % des protéines cytosoliques du polynucléaire neutrophile et jusqu'à 5 % du monocyte. La calprotectine est une alarmine dotée d'importantes propriétés pro-inflammatoires, principalement sécrétée par les neutrophiles selon un mécanisme de libération active dépendante du calcium. Les protéines S100A8 et S100A9 forment ensemble un complexe hétérodimérique et possèdent deux domaines de liaison au calcium EF-hand (3) constituant la structure physiologiquement active de cette protéine. Par ailleurs, la concentration en calcium et les modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation ou la nitrosylation influencent la structure quaternaire de la calprotectine et par là même ses fonctions physiologiques (4). La calprotectine extracellulaire présente des effets pro-inflammatoires sur les monocytes/macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes et les cellules endothéliales notamment via la liaison au récepteur TLR-4 (Toll like receptor 4) et au récepteur RAGE (Receptor of Advanced Glycation Endproducts) (5). La protéine S100A9 est dotée d'une extrémité C-terminale impliquée dans sa liaison avec l'acide arachidonique. Par conséquent, la calprotectine est un réservoir unique d'acide arachidonique avec un impact potentiel sur la production des prostanoïdes par la modulation de l'activité des cyclo-oxygénases.

La calprotectine participe grandement au déclenchement des récepteurs de l'immunité innée sur le lieu de l'inflammation (5). La calprotectine a été identifiée comme un biomarqueur intéressant dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), son accumulation dans la synoviale permettant de discriminer la PR d'autres maladies rhumatologiques (6). Il y a de plus en plus d'évidence que la calprotectine joue un rôle dans plusieurs rhumatismes inflammatoires chroniques comme l'arthrite chronique juvénile (7), la PR(8), la maladie de Behcet (9) et les vascularites associées aux ANCA (AAV) (10). Plusieurs tests sont disponibles pour le dosage de la calprotectine comme le test ELISA, l'immunochromatographie et l'immunoturbidimétrie (11). Il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant les techniques de dosage de calprotectine à privilégier.

2. Calprotectine (protéines S100A8/A9) et processus inflammatoire

2.1 La calprotectine est une alarmine fortement exprimée après activation des neutrophiles

La calprotectine joue un rôle clé dans l'inflammation puisqu'elle favorise le recrutement des cellules de l'immunité innée via les récepteurs RAGE ou TLR4. La calprotectine est sécrétée durant la phagocytose dépendante du calcium. Les neutrophiles libèrent la calprotectine lorsqu'il y a

interaction entre les monocytes et l'endothélium activé au cours du processus inflammatoire (3) ce qui entraîne des dépôts de calprotectine à la surface des cellules endothéliales. S100A9 interagit avec les cellules endothéliales via les protéoglycanes avec sulfates héparinés. La calprotectine reconnaît également l'expression des N-glycanes carboxylés sur les cellules endothéliales activées de l'inflammation. Ces mécanismes favorisent l'extravasation des leucocytes (5). La calprotectine exerce des effets paracrines et autocrines (12). La calprotectine active TLR-4 dans les cellules myéloïdes. La liaison entre la calprotectine et TLR-4 induit des effets très divers sur les neutrophiles comme la production de cytokines, de métalloprotéases matricielles et de chimiokines mais également d'espèces réactives de l'oxygène.

2.2 La calprotectine augmente l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles

S100A8 et S100A9 ont récemment été impliquées dans la régulation de l'activité de la NADPH oxydase des phagocytes. Elles potentialisent l'activation de la NADPH oxydase en tant qu'effecteurs allostériques positifs mais induisent également un changement conformationnel du cytochrome *b₅₅₈* pour le rendre pleinement actif (12).

Plusieurs études menées *in vitro* suggèrent que S100A8 et S100A9 peuvent s'associer entre elles pour former des dimères ; soit des homodimères soit des tétramères, selon les concentrations en calcium. La stimulation des neutrophiles par la calprotectine provoque l'activation de la NADPH oxydase et augmente la production des espèces réactives à l'oxygène (**Figure 1**).

2.3 La calprotectine régule le système immunitaire adaptatif

Un cross-talk entre les neutrophiles et les lymphocytes T a été identifié. La co-culture neutrophiles - lymphocytes T a montré que dans des conditions non-inflammatoires, les neutrophiles régulent principalement l'activité des lymphocytes T par contact direct. Mais un facteur soluble, la calprotectine, a également été identifié comme facteur impliqué dans la suppression de la prolifération des lymphocytes T (13). Par ailleurs, la calprotectine est impliquée dans la polarisation lymphocytaire vers la voie Th17. Une étude *in vitro* a mis en évidence le rôle clé de S100A8 dans la stimulation de l'expression de l'IL-6 par les synoviocytes de PR et la différenciation des cellules Th17 (14), indiquant que la neutralisation de la calprotectine accumulée dans la synoviale des patients atteints de PR pourrait représenter une stratégie thérapeutique efficace.

2.4 L'expression ectopique de calprotectine dans l'inflammation déclenche le dysfonctionnement endothélial

Dans un contexte d'inflammation, la calprotectine est également exprimée dans d'autres cellules comme les kératinocytes dans le psoriasis (15) et les fibroblastes synoviaux dans la PR (16),

soulignant le rôle clé de la calprotectine dans le processus de migration transendothéliale des leucocytes dans l'arthrite psoriasique (PsA) et la PR.

La calprotectine conduit à une réponse inflammatoire, pro-thrombogène distincte dans les cellules endothéliales microvasculaires. La réponse inflammatoire est caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoires, chimiokines et molécules d'adhérence et par une augmentation de la perméabilité vasculaire (6). La calprotectine exerce un effet cytotoxique puissant en induisant l'apoptose et la nécrose des cellules endothéliales (7).

La calprotectine est probablement exprimée dans la calcification des vaisseaux puisque les neutrophiles colonisent la plaque d'athérome. On retrouve des niveaux élevés de calprotectine dans les infarctus aigus du myocarde avec une valeur-seuil optimale définie à 8 mg/ml pour le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde dans un délai de 3 heures (9).

3. Polyarthrite Rhumatoïde

3.1 Activité de la maladie

Dans la plupart des études portant sur la PR débutante et établie, la calprotectine a été corrélée de manière significative avec les marqueurs de l'inflammation et l'activité de la maladie (**Tableau 1**). Cette corrélation est souvent statistiquement significative et cliniquement pertinente. Une revue systématique de la littérature, incluant 17 études et un total de 1065 patients, a mis en évidence des concentrations élevées de calprotectine chez les patients présentant une maladie active, en particulier les sujets FR positifs (17) avec une expression significativement diminuée après le traitement. Des marqueurs de substitution de l'inflammation infra-clinique sont actuellement recherchés afin d'assurer un meilleur contrôle de la maladie. D'après certains auteurs, la calprotectine sérique permettrait d'estimer l'inflammation locale ou infra-clinique comme le montrent les corrélations retrouvées entre les concentrations initiales de calprotectine et les lésions observées à l'échographie en mode doppler puissance (18).

3.2 Progression structurale et activité à l'échographie

Le niveau de calprotectine à l'inclusion est corrélé à la progression radiologique selon le score de Sharp modifié par Van der Heijde (SHS). Cette corrélation était indépendante de l'âge, du sexe, du score clinique d'activité de la maladie (CDAI), de la vitesse de sédimentation (VS), du taux de protéine C-réactive (CRP) et de la positivité du facteur rhumatoïde (8,19).

Jonsson *et al.* ont montré que le niveau de calprotectine permettait de prédire l'évolution structurale avec une plus grande précision que la VS ou la CRP (20). Cependant, dans la plupart des études évaluant la calprotectine en tant que biomarqueur de la progression structurale dans la PR, certains des principaux marqueurs prédictifs indépendants de l'évolution structurale, tels que les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) et l'érosion à l'inclusion, n'ont pas été pris en compte. Dans notre évaluation de la concentration de calprotectine au sein de la cohorte ESPOIR (21) de PR débutantes, la CRP, l'ACPA, les traitements de fond (DMARD) et le niveau de calprotectine ont été significativement associés à l'évolution structurale au cours d'une analyse univariée. Lorsque la variable « érosion à l'inclusion » a été retirée de l'analyse multivariée, la calprotectine est apparue comme le seul marqueur prédictif de l'évolution structurale après 3 ans. Lorsque la présence d'une érosion typique de PR à l'inclusion était prise en compte dans le modèle de Cox, la calprotectine n'apparaissait plus comme étant un marqueur prédictif indépendant de l'évolution structurale.

Dans une large cohorte scandinave de PR, la calprotectine a été corrélée de manière significative aux scores de synovite en mode B ($r = 0,379$, $p < 0,001$) et mode DP ($r = 0,419$, $p < 0,001$). D'après l'analyse par régression multivariée, la calprotectine est un meilleur marqueur prédictif de la CDAI et de synovite que la CRP (22). De la même manière, la calprotectine affichait une association plus marquée et plus cohérente avec les variables cliniques et les scores échographiques dans les analyses de corrélation à l'inclusion que l'IL-6, la S100A12, la CRP et la VS (23). Le niveau de calprotectine a été positivement corrélé à la synovite échographique en mode DP dans la PR et chez des patients PsA en rémission clinique ou ayant une faible activité de la maladie, au cours d'une étude transversale portant sur 92 sujets traités par adalimumab et étanercept (24).

3.3 Prédiction de la réponse clinique

Lors d'une étude publiée en 2016 et portant sur 87 patients, les niveaux de calprotectine sérique se sont avérés significativement différents entre les répondeurs et les non-répondeurs au méthotrexate ($23,99\mu\text{g/ml}$, IC 95 % [15.39-42.75] versus $9,58\mu\text{g/ml}$, IC 95 % [6.11-24.93], $p=0,0025$) avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,705 (IC 95 % [0.549-0.862]), une sensibilité de 79 %, une spécificité de 69 % et une valeur seuil de $13,70\mu\text{g/ml}$ (25). Au cours d'une autre étude prospective de patients atteints de PR, aucune différence significative n'a été observée concernant le niveau de calprotectine à l'inclusion entre les répondeurs et les non-répondeurs au méthotrexate (23) (**Tableau 2**).

De nombreuses études ont analysé la valeur de la calprotectine prédictive de la réponse clinique aux DMARD (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) mais ont rapporté des résultats contradictoires. D'après plusieurs études, la calprotectine est un biomarqueur indépendant qui permet de prédire la bonne réponse aux anti-TNF alpha (26,27). Choi *et al.* ont mis en évidence des

valeurs prédictives de calprotectine à l'inclusion chez des patients traités par adalimumab (OR 3,30, IC 95 % [1.14 à 9.60], p=0,028), infliximab (OR 9,75, IC 95 % [1.93 à 49.33], p=0,006) et rituximab (OR 55, IC 95 % [4.30 à 703.43], p=0,002)(27). Une autre étude prospective a montré une valeur prédictive de calprotectine pour la réponse clinique au traitement par adalimumab ou étanercept malgré l'absence du DAS28-CRP dans l'analyse multivariée (28). La réduction du taux de calprotectine durant le premier mois de traitement par DMARD a été prédictive de la réponse EULAR et de la réduction du score DP total (23). Cependant, dans une large cohorte de patients caucasiens porteurs de PR, la calprotectine n'a pas été considérée comme un marqueur prédictif de la réponse EULAR à l'étanercept (29). *Obry et al.* ont montré que la sous-unité S100A9 permettait de prédire la réponse au traitement par étanercept, avec une sensibilité de 83 %, une spécificité de 70 % et une valeur seuil de 2,59 ng/ml, cette observation n'ayant toutefois pas été retrouvée avec la calprotectine (26).

4. Spondyloarthrites

4.1 Diagnostic

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique d'imagerie la plus sensible pour détecter les SpA débutantes et ainsi limiter le risque d'errance diagnostique (30). Par ailleurs, les critères de classification ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) intègrent, en plus de la sacro-iliite radiographique, la présence d'une sacro-iliite active en IRM comme critère diagnostique pour la SpA axiale. Cependant, la présence d'un oedème de la moelle osseuse au niveau des sacro iliaques n'est pas hautement spécifique des SpA et peut être également retrouvée dans d'autres pathologies responsables d'une lombalgie chronique telles que les maladies dégénératives des articulations sacro iliaques ainsi que chez des sujets sains (31). La prévalence des maladies dégénératives des sacro iliaques est probablement sous-estimée (32). La définition d'une IRM positive pour la spondyloarthrite reste très controversée et ajoute à la complexité du diagnostic de SpA. D'autres biomarqueurs sont certainement nécessaires pour aider au diagnostic. L'inflammation systémique, évaluée par le niveau de protéine C-réactive (CRP) fait partie des critères de classification ASAS. Toutefois, dans près de la moitié des cas, les patients SpA ont une CRP normale (33) ce qui limite l'intérêt diagnostique de ce biomarqueur.

La calprotectine sérique pourrait être le reflet de l'inflammation locale et de l'activation du système immunitaire inné impliquées dans l'enthésite ou l'arthrite. Il y a plus de 20 ans, *Hammer et al.* ont décrit la calprotectine comme un biomarqueur reflétant l'inflammation et la réponse au traitement dans l'arthrite réactionnelle (34). La calprotectine sérique est significativement augmentée dans les SpA axiales répondant aux critères ASAS ou la SA (spondylarthrite ankylosante) (9,35–39)

comparativement à des sujets sains ou présentant des lombalgies chroniques inflammatoires débutantes (40) ne répondant pas aux critères ASAS pour la SpA axiale alors qu'un niveau normal de CRP peut être retrouvé. Néanmoins, la calprotectine ne semble pas être utile pour discriminer les SpA axiales débutantes des lombalgies chroniques inflammatoires aspécifiques avec une sensibilité de 10,0 %, une spécificité de 90 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 38,7 % pour un seuil défini à 412,40ng/mL(40). Une autre étude transversale définissait un seuil de calprotectine sérique supérieur à 0,9 mg/L avec une sensibilité de 95,3 %, une spécificité de 82,2 %, un likelihood ratio positif (LR+) de 5,35 et un likelihood ratio négatif (LR-) de 0,057 pour le diagnostic de rhumatisme inflammatoire chronique incluant la PR, SpA, PsA et des sujets sains (41).

La calprotectine est également retrouvée à des niveaux élevés dans les fèces de patients avec une SpA. Chez les patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin, en particulier une colite ulcéreuse, le niveau de calprotectine fécale est corrélé avec l'activité clinique et les lésions endoscopiques (42). La calprotectine sérique permet de prédire de manière indépendante le diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin avec une sensibilité de 0,69, une spécificité de 0,90 et un LR positif de 7,06 pour une valeur seuil >852 ng/ml. Lorsqu'elle est associée à d'autres biomarqueurs, en particulier la CRP ou l'albumine, le LR positif augmente à 24,14. Un autre modèle prédictif utilisant la CRP combinée à la calprotectine sérique et fécale permet de détecter les maladies inflammatoires microscopiques de l'intestin chez les patients atteints de SpA avec une AUC de 74,4 % (0.639–0.849 %, $p < 0.001$)(35). Le modèle prédictif utilisant la calprotectine sérique semble être un outil intéressant pour identifier les patients à risque élevé de maladie inflammatoire de l'intestin dans les SpA. La validation de ces modèles prédictifs doit être confirmée dans de plus larges cohortes. Cependant, la calprotectine sérique n'a pas toujours été corrélée à la calprotectine fécale (43) ce qui suggère que la calprotectine sérique dérive essentiellement des neutrophiles circulants et non de l'infiltration de neutrophiles dans l'intestin.

4.2 Activité de la maladie

Les niveaux de calprotectine sérique sont également très augmentés dans la SpA et la SA. Les traitements anti-TNF et anti-IL-17A induisent une diminution de la concentration de calprotectine sérique (44,45). La corrélation retrouvée entre la calprotectine sérique et les scores d'activité dans la SpA est plus faible que dans la PR (Tableau 3). A noter cependant une grande variation des taux médians de calprotectine sérique observés dans les études évaluant la calprotectine comme biomarqueur de l'activité de la maladie et rapportant des résultats discordants (Tableau 4). Outre les disparités liées à la reproductibilité interne des dosages de calprotectine, l'hétérogénéité des taux de calprotectine relevés dans les cohortes de patients SpA s'explique par une production intestinale de

calprotectine qui diffère selon l'inflammation intestinale infraclinique et la présence de la maladie inflammatoire de l'intestin associée à la SpA.

4.3 Evolution structurale

Une étude a mis en évidence que le niveau de calprotectine sérique à l'inclusion était significativement plus important chez les patients atteints de SA qui présentaient une progression radiologique à 2 ans selon le score mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) (**Tableau 4**). La calprotectine sérique dans cette étude permettait de prédire une aggravation du score mSASSS ≥ 2 points à 2 ans avec une valeur seuil $>0,5$ $\mu\text{g/mL}$, une sensibilité de 80 %, une spécificité de 62 % et un odd ratio (OR) de 6,2 (IC 95 % 1.6-24.2). La calprotectine dans le PsA a été associée à la présence de lésions radiographiques périphériques (46) mais sans apporter d'informations supplémentaires par rapport aux marqueurs traditionnels de l'inflammation pour évaluer l'activité de la maladie.

5. Arthrite juvénile idiopathique

Dans l'arthrite juvénile polyarticulaire, la calprotectine est retrouvée à des concentrations plus élevées dans le liquide synovial que dans le sérum (42 800 mg/L versus 2 060 mg/L). Cette expression était significativement diminuée après un traitement intra-articulaire par triamcinolone, ce qui indique que le taux sérique de ce biomarqueur est déterminé par la production articulaire de calprotectine par les cellules myéloïdes (7). Les concentrations de calprotectine sérique ont affiché une forte corrélation avec l'activité de la maladie. Les taux sériques particulièrement élevés retrouvés dans l'arthrite juvénile systémique active indiquent que la calprotectine pourrait être un biomarqueur utile pour le suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement (47).

Malgré la corrélation établie entre les niveaux de calprotectine et l'activité de la maladie dans l'arthrite juvénile idiopathique (7,47), la calprotectine n'a pas permis de prédire le syndrome d'activation macrophagique, une complication souvent mortelle de la forme systémique de la maladie. Une concentration plus élevée de calprotectine a été rapportée chez des patients atteints d'arthrite juvénile en ce qui concerne la réponse au méthotrexate (48). Les taux de calprotectine sérique étaient significativement supérieurs chez les patients ayant présenté des rechutes que chez ceux en état de rémission stable (17).

6. Vascularites associées aux ANCA (AAV)

6.1 Mécanismes à l'origine des AAV et calprotectine

La granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (MPA) sont des affections graves qui partagent les caractéristiques des vascularites nécrosantes des petits vaisseaux au sein de multiples organes et la présence d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) ce qui permet de les classer dans la catégorie des AAV (10).

Les ANCA activent les neutrophiles et les monocytes *in vivo* (49) induisant ainsi la libération de la calprotectine. Cette dernière est déposée à la surface des cellules endothéliales au site de l'inflammation. Outre l'apoptose, les neutrophiles peuvent afficher un autre programme de mort cellulaire qui conduit à la libération de NET (neutrophil extracellular traps) dans l'espace extracellulaire. Ces NET sont très immunogènes et déclenchent la réponse immunitaire adaptative à l'origine de la formation des ANCA (50). De précédentes recherches ont mis en évidence la présence de la calprotectine dans le NET et son action antimicrobienne (51). *In vivo*, la calprotectine est partiellement liée aux NET (52). Toutefois, aucune ANCA n'a été détectée contre la calprotectine (53). La biopsie rénale de patients atteints d'AAV a mis en évidence la présence de calprotectine dans les lésions glomérulaires avec prolifération endocapillaire tandis que les lésions scléreuses chroniques étaient généralement négatives (54). La calprotectine joue un rôle majeur dans le développement de la glomérulonéphrite en exerçant un effet pro-inflammatoire sur les macrophages et sur les cellules endothéliales rénales intrinsèques et mésangiales (55). Les patients atteints d'AAV présentent des taux élevés de calprotectine à la surface des neutrophiles et des monocytes et dont l'expression augmente avec l'activité de la maladie (54). Ce biomarqueur constitue une aide pour la prise en charge de l'AAV, l'évolution de la maladie après le traitement initial étant très variable avec de fréquentes rechutes. La surveillance de la maladie par un biomarqueur pourrait ainsi éviter le risque de sur-traitement et de ses effets secondaires.

6.2 Activité de la maladie, rechute et réponse au traitement

La calprotectine sérique montre une faible corrélation avec la CRP ($r=0,22$, $p=0,016$), le nombre total des leucocytes ($r=0,23$, $p=0,01$) et le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ($r=0,27$, $p=0,02$) (56). Pepper *et al.* (54) ont montré que les niveaux de calprotectine à 1 ou 6 mois permettaient de prédire les rechutes avec une sensibilité de 78,6 %, une spécificité de 92,3 % et un LR de 10,3 pour une valeur seuil >626 ng/ml à 1 mois et une sensibilité de 78,6 %, une spécificité de 92,3 % avec une valeur seuil >454 ng/ml à 6 mois, ce qui suggère un lien statistiquement significatif et cliniquement pertinent. La calprotectine apparaît comme un meilleur biomarqueur pour prédire les rechutes que l'élévation du titre des ANCA (54). Chez les patients PR3-ANCA de l'étude RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide pour les vascularites associées aux ANCA), l'augmentation du titre des ANCA deux

mois après la mise en route du traitement d'induction, comparativement aux taux relevés à l'inclusion, n'a pas été associée à la survenue d'une rechute (hazard ratio (HR) = 0,85 (IC 95 % [0.55-1.13]) tandis que l'augmentation de la calprotectine sérique a été significativement associée à ce risque (HR=2,2, IC 95 % [1.17-4.26])(56). C'est pourquoi la calprotectine peut s'avérer très utile pour identifier les patients qui nécessitent l'instauration d'un traitement plus intensif ou la prolongation du traitement d'induction (56).

7. Zones d'incertitude

Ces données soulignent l'intérêt majeur de la calprotectine comme molécule clé de l'inflammation, qui pourrait jouer un rôle dans les affections structurales immunologiques et les atteintes des tissus au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cette protéine est sécrétée localement dans les articulations lors du processus inflammatoire, contrairement à la CRP produite par les hépatocytes. A la différence de la CRP qui reflète l'inflammation en réponse à la production d'IL-6 (57), la calprotectine constitue un bon indicateur de l'activation des neutrophiles dans un liquide biologique. C'est pourquoi son dosage dans un liquide biologique à proximité du site de l'inflammation, tel que le liquide synovial dans la PR (6) et le sérum dans l'AAV (56), présente un intérêt tout particulier. La calprotectine est un biomarqueur prédictif de la progression radiologique dans la PR et la SA. Elle peut également prédire le risque de rechute dans les AAV et, en association avec d'autres biomarqueurs, le risque de survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin dans les spondyloarthrites. Il apparaît toutefois nécessaire de reproduire ces données dans de plus larges cohortes afin de confirmer ces résultats. Cependant, il n'existe pas à ce jour de standardisation du dosage de la calprotectine, en particulier dans le cadres d'études portant sur la SpA, comme détaillé dans le **Tableau 2**. Certains kits ELISA ont été validés uniquement à des fins de recherche clinique et d'autres pour le diagnostic *in vitro*. La calprotectine présente un intérêt majeur pour le suivi et la prédiction de l'évolution des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment dans un modèle prédictif incluant plusieurs biomarqueurs. Il semble nécessaire de garantir une meilleure standardisation des techniques de dosage de calprotectine dans le but de comparer les résultats et fournir des conclusions plus solides lors de prochaines études.

Remerciements : Les auteurs remercient Sylvie Papacatzis pour son aide durant l'étude.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Financement : Aucun

Références

1. Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.* 1991;266(12):7706-13.
2. Odink K, Cerletti N, Brüggem J, Clerc RG, Tarcsay L, Zwadlo G, et al. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature.* 1987;330(6143):80-2.
3. Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol.* 2007;370(5):887-98.
4. Lim SY, Raftery MJ, Geczy CL. Oxidative modifications of DAMPs suppress inflammation: the case for S100A8 and S100A9. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(8):2235-48.
5. Rahman MT, Myles A, Gaur P, Misra R, Aggarwal A. TLR4 endogenous ligand MRP8/14 level in enthesitis-related arthritis and its association with disease activity and TLR4 expression. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53(2):270-4.
6. Baillet A, Trocmé C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* 2010;49(4):671-82.
7. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkötter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):628-37.
8. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1093-7.
9. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2014;62(6):880-4.
10. Thai L-H, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):313-8.
11. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 1):53-61.
12. Berthier S, Nguyen MVC, Baillet A, Hograindleur M-A, Paclet M-H, Polack B, et al. Molecular interface of S100A8 with cytochrome b558 and NADPH oxidase activation. *PLoS One.* 2012;7(7):e40277.
13. Thewissen M, Damoiseaux J, van de Gaar J, Tervaert JWC. Neutrophils and T cells: bidirectional effects and functional interferences. *Mol Immunol.* 2011;48(15-16):2094-101.

14. Lee D-G, Woo J-W, Kwok S-K, Cho M-L, Park S-H. MRP8 promotes Th17 differentiation via upregulation of IL-6 production by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2013;45:e20.
15. Lee Y, Jang S, Min J-K, Lee K, Sohn K-C, Lim J-S, et al. S100A8 and S100A9 are messengers in the crosstalk between epidermis and dermis modulating a psoriatic milieu in human skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;423(4):647-53.
16. Kane D, Roth J, Frosch M, Vogl T, Bresnihan B, FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1676-85.
17. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42(5):760-70.
18. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R178.
19. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):150-4.
20. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga A-B, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2031-7.
21. Chevreau M, Paclet M-H, Romand X, Quesada J-L, Vittecoq O, Dieudé P, et al. Calprotectin is not independent from baseline erosion in predicting radiological progression in early rheumatoid arthritis. Comment on « Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis » by Jonsson et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):e84.
22. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Hanova P, Komarc M, Mann H, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. *PloS One*. 2017;12(8):e0183420.
23. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse A-K, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):3.
24. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):160.
25. Patro PS, Singh A, Misra R, Aggarwal A. Myeloid-related Protein 8/14 Levels in Rheumatoid Arthritis: Marker of Disease Activity and Response to Methotrexate. *J Rheumatol*. 2016;43(4):731-7.
26. Obry A, Lequerré T, Hardouin J, Boyer O, Fardellone P, Philippe P, et al. Identification of S100A9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PloS One*. 2014;9(12):e115800.

27. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):499-505.
28. Tweehuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, Joosten LAB, van Lent PL, Vogl T, et al. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000654.
29. Smith SL, Plant D, Eyre S, Hyrich K, Morgan AW, Wilson AG, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56(6):1019-24.
30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
31. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hooft L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018;70(7):1042-8.
32. Baillet A, Gastaldi R, Ravey JN, Gaudin P. Bone Marrow Edema in the Sacroiliac Joint-Degenerative Sacroiliac Joint Disease Might Be More Likely Than Spondyloarthritis: Comment on the Article by Turina et al. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(5):1123-4.
33. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49(3):536-41.
34. Hammer HB, Kvien TK, Glennås A, Melby K. A longitudinal study of calprotectin as an inflammatory marker in patients with reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(1):59-64.
35. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1357-62.
36. Gupta L, Bhattacharya S, Agarwal V, Aggarwal A. Elevated levels of serum MRP8/14 in ankylosing spondylitis: associated with peripheral arthritis and active disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):3075-9.
37. Huang J, Yin Z, Song G, Cui S, Jiang J, Zhang L. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Dis Markers*. 2017;2017:7574147.
38. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435-44.
39. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1746-8.

40. Turina MC, Yeremenko N, van Gaalen F, van Oosterhout M, Berg IJ, Ramonda R, et al. Serum inflammatory biomarkers fail to identify early axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *RMD Open*. 2017;3(1):e000319.
41. Grossi V, Infantino M, Manfredi M, Meacci F, Bellio E, Bellio V, et al. Serum calprotectin levels as a marker of arthritis: an italian experience. *Curr Rheumatol Rev*. 2016; DOI: [10.2174/1573397112666160331143000](https://doi.org/10.2174/1573397112666160331143000)
42. 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(6):802-19; quiz 820.
43. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med*. 2018;41(1):107-18.
44. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):413.
45. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9906):1705-13.
46. Madland TM, Larsen A, Brun JG. S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2089-92.
47. Frosch M, Vogl T, Seeliger S, Wulffraat N, Kuis W, Viemann D, et al. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(9):2622-6.
48. Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, Patrick F, Kassoumeri L, Wade A, et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(8):1467-76.
49. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4115-9.
50. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 2012;120(15):3007-18.
51. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000639.
52. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, Sigthorsson G, Reynisdottir I, Gudbjartsson D, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1598-605.

53. Schultz H, Csernok E, Herlyn K, Reichel PH, Moosig F, Cornely OA, et al. ANCA against bactericidal/permeability-increasing protein, azurocidin, calprotectin and defensins in rheumatic and infectious diseases: prevalence and clinical associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl 32):S117-120.
54. Pepper RJ, Hamour S, Chavele K-M, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013;83(6):1150-8.
55. Pepper RJ, Wang H-H, Rajakaruna GK, Papakrivopoulou E, Vogl T, Pusey CD, et al. S100A8/A9 (calprotectin) is critical for development of glomerulonephritis and promotes inflammatory leukocyte-renal cell interactions. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1264-74.
56. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(1):185-93.
57. Li SP, Goldman ND. Regulation of human C-reactive protein gene expression by two synergistic IL-6 responsive elements. *Biochemistry*. 1996;35(28):9060-8.
58. Andrés Cerezo L, Mann H, Pecha O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R122.
59. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):275.

Figure 1. La calprotectine augmente l'activité de la NADPH oxydase.

Analyse de la production de ROS (espèces réactives de l'oxygène) (Amplex red™) par les pseudo-neutrophiles (cellules PLB-985 différenciées par PMA au 4ème jour) incubés en présence de calprotectine ou tampon phosphate salin (PBS) pendant 1h à 37°. Unité relative de lumière : URL

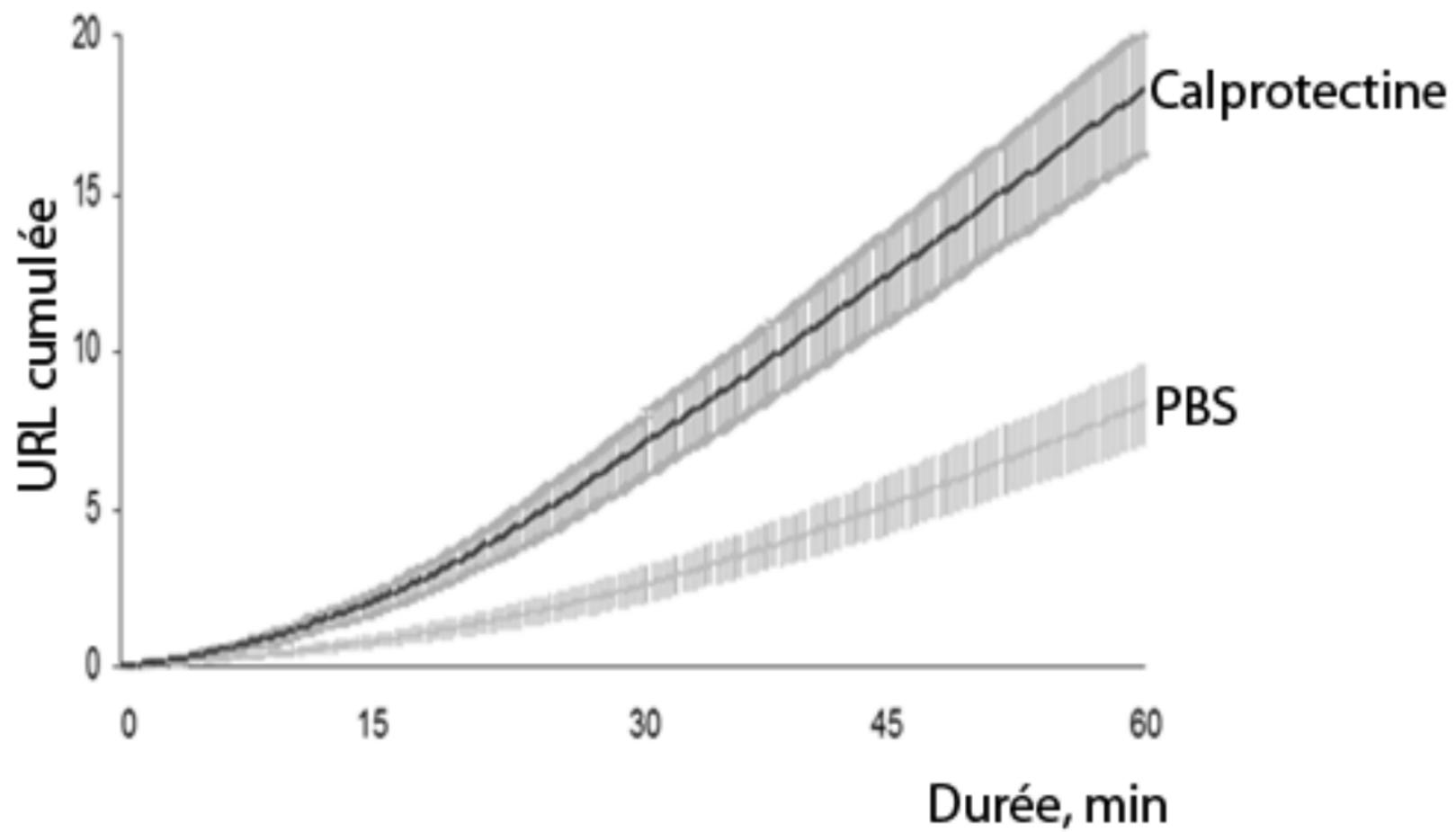


Tableau 1. La calprotectine sérique est corrélée avec les scores d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde.

Etudes	CRP	VS	DAS28	NAG	Milieu d'analyse	Test ; Niveau de calprotectine moyen
Hammer HB <i>et al.</i> 2010 (19)	0.59	0.67	N/E	N/E	EDTA plasma	ELISA personnel [67] ; Médiane 2.2, EI (1.1–4.2) mg/l
Hammer HB <i>et al.</i> 2007 (8)	0.57	0.50	0.55	0.49	EDTA plasma	ELISA personnel [67] ; Médiane 1.8, (0.3–8.7) mg/l
Andres Cerezo L <i>et al.</i> 2011 (58)	0.44	N/E	0.50	0.44	Sérum	BÜHLMANN LABORATORIES AG, SUISSE ; Moyenne±ET 5.99±0.88 mg/L et 1.92± 1.16 mg/L respectivement avant et après le traitement
Jonsson MK <i>et al.</i> 2017 (20)	0.66	0.50	N/E	N/E	EDTA plasma	CALPROLAB, NORVEGE ; Médiane 1.05, EI (0.57, 2.24) mg/L
Hurnakova J <i>et al.</i> 2017 (22)	0.56	0.38	0.35	N/E	Sérum	BÜHLMANN LABORATORIES AG, SUISSE ; Médiane (étendue) 2.9 (0.8-3.4) et 1.7 (0.4-3.4) µg/mL
Nordal HH <i>et al.</i> 2017 (23)	N/E	N/E	0.49	0.47	EDTA plasma	CALPRO AS, NORVEGE ; Médiane 1.15, EI (0.70–1.95) mg/L

CRP : protéine C-réactive, VS : vitesse de sédimentation, DAS28: Disease Activity Score de 28 articulations, NAG : nombre d'articulations gonflées, EDTA : EthylèneDiamineTétraAcétique, N/E : non évalué, ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, EI : Ecart Interquartile = 25,75 percentile, ET : Ecart Type.

Tableau 2. Calprotectine comme biomarqueur de la réponse aux DMARD dans la polyarthrite rhumatoïde.

Etudes	Traitements (chez les patients)	Milieu d'analyse (Dosage)	Calprotectine chez les répondeurs vs. non répondeurs	Valeur seuil	Résultats
Nordal <i>et al.</i> 2017 (23)	ETN 40%, RTX 22%, TCZ 9%, IFX 9%, CZP 8%, ADA 4%, ABA 3%	Plasma (ELISA Calpronorway)	Taux initial de calprotectine plus élevé chez les répondeurs EULAR à 3 et 12 mois	ND	ND
Patro <i>et al.</i> 2016 (25)	MTX	Sérum (ELISA BMA Biomed)	Répondeurs 23.99µg/ml, IC 95% (15.39; 42.75) Non répondeurs 9.58 µg/ml IC 95% (6.11; 24.93), p=0.003	13.7 µg/ml	AUC 0.70 IC 95% [0.54; 0.86] Se 79% Spe 69% VPP 73%
Obry <i>et al.</i> 2014 (26)	MTX + ETN	Sérum (ELISA Cusabio)	Répondeurs 510±130ng/ml Non répondeurs 770±210ng/ml, p=0.32	ND	ND
Choi <i>et al.</i> 2015(27)	ADA (n= 86)	Sérum (ELISA)	Répondeurs 1100ng/ml, EI (711-1615) Non répondeurs 730 ng/ml, EI (575-1065), p=0.010	995 ng/ml	Se 57% Spe 71%
	IFX (n= 60)	Sérum (ELISA)	Répondeurs 2650 ng/ml, EI (1483-4120) Non répondeurs 1220 ng/ml, EI (1053-1533), p=0.001	2027 ng/ml	Se 62% Spe 86%
	RTX (n= 24)	Sérum (ELISA)	Répondeurs 2811 ng/ml, EI (1945-4525) Non répondeurs 1050 ng/ml, EI (780-1290), p <0.001	1665 ng/ml	Spe 91% Se 85%
Tweehuysen <i>et al.</i> 2018(28)	ADA (n= 50) ETN (n= 75)	Sérum (ELISA University of Münster)	Répondeurs 985 ng/ml, IC 95% (558; 1417] Non répondeurs 645 ng/ml, IC 95% (415; 973), p =0.04	ND	AUC 0.61 IC 95% (0.50; 0.71)
Smith <i>et al.</i> 2017(29)	ETN (n= 236)	Sérum (ELISA Cusabio, China)	Bonne réponse 165.5 ng/ml Réponse modérée 183.7 ng/ml Non répondeurs 183.8ng/ml, p=0.957	ND	OR 1.0 IC 95% (0.99, 1.00)

ETN : étanercept, RTX : rituximab, TCZ : tocilizumab, IFX : infliximab, CZP : certolizumab, ADA : adalimumab, ABA : abatacept, MTX : méthotrexate, ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, EULAR : European League Against Rheumatism, ND : Non Défini, IC 95% : Intervalle de confiance à 95%, AUC : Aire sous la courbe, OR : Odds Ratio, Se : Sensibilité, Spe : Spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, EI : Ecart interquartile

Tableau 3. La calprotectine sérique est faiblement corrélée avec les scores d'activité dans la spondylarthrite axiale.

Etudes	Type de SpA	CRP	BASDAI	ASDAS-CRP	NAG	Structurale
J.Huang <i>et al.</i> 2017 (37)	SA mNY+ SpAax-Nr ASAS +	0.431 ^{***}	0.481 ^{***}	0.378 ^{***}	N/E	SPARCC-SI 0.405 ^{***} mSASSS -0.033
Turina <i>et al.</i> 2014 (39)	SA mNY+ ou SpAax avec un syndesmophyte	0.382 ^{***}	N/E	N/E	N/E	N/E
Cypers <i>et al.</i> 2016 (35)	SpAax ASAS + ou SpA périphérique ASAS+	0.386 ^{***}	NS	N/E	NS	N/E
Gupta <i>et al.</i> 2016 (36)	SpAax ASAS +	0.279 ^{**}	0.15 ^{NS}	0.23 ^{**}	0.38 ^{**}	N/E
Oktayoglu <i>et al.</i> 2014 (9)	SA mNY+	-0.234 ^{NS}	-0.278 ^{NS}	0.243 ^{NS}	N/E	N/E
Klingberg <i>et al.</i> 2012 (38)	SA mNY+	0.337 ^{***}	NS	0.162 ^{NS}	N/E	N/E
Turina <i>et al.</i> 2014 (44)	SpA ESSG +	0.646 [*]	0.325 [*]	N/E	N/E	N/E

CRP : Protéine C-reactive, BASDAI : Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; ASDAS-CRP : Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante utilisant la CRP ; NAG : nombre d'articulations gonflées, SA : Spondylarthrite ankylosante, mNY+ : patients qui répondent aux critères de New-York modifiés, SpA : spondyloarthrites, SpAax : Spondylarthrite axiale, SpAax-Nr : Spondylarthrite axiale non radiologique, ASAS+ : patients qui répondent aux critères de l'Assessment of Spondyloarthritis international Society, SPARCC-SI : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Sacroiliac joint score, mSASSS : modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, ESSG+ : patients qui répondent aux critères du European Spondylarthropathy Study Group, N/E : Non évalué, NS : Non significatif. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tableau 4. Calprotectine sérique dosée par méthode ELISA dans la SpAax et la SA

Etudes	Kit ELISA	Type de SpA	Patients (n)	Male (%)	Age, années	Disease duration, years	HLA B27 (%)	BASDAI	Calprotectine sérique (mg/L)
Turina <i>et al.</i> 2017 (40)	HYCULT BIOTECH, the Pays-Bas §	SpAax ASAS +	119	51	32±8	1.1±0.6	86	3.9±2.4	0.294 (0.214-0.367)
Turina <i>et al.</i> 2014 (39)		AS mNY + ou SpAax avec syndesmophytes	76	66	38±12	4.6±2.8	82	ND	Aggravation mSASSS 0.68±0.21 Sans aggravation mSASSS 0.48±0.26
Turina <i>et al.</i> 2014 (44)		SpA ESSG +	37	68	48 (29-66)	8.0 (2.0-34.0)	55	5.3 (2.8-8.6)	SpA 1.760±0.13
Huang <i>et al.</i> 2017 (37)	CUSABIO BIOTECH Co, Chine	AS mNY+ ou SpAax ASAS +	53 AS, 59 SpAax-Nr	66	AS 32±8, SpAax-Nr 34±8	AS 5.2±3.6, SpAax-Nr 5.0±4.1	AS 86.7 SpAax-Nr : 81.3	AS 3.4±1.1 SpAax-Nr 4.2±1.4	AS 0,015±0,007 Nr-axSpA 0.018±0.009
Cypers <i>et al.</i> 2016 (35)	BÜHLMANN LABORATORIES AG, Schoenenbuch, Suisse §§	SpAax ASAS + ou SpA périphérique ASAS +	45 AS, 59 SpAax-Nr, 21 SpA périph. ASAS +	ND	ND	ND	AS 86, SpAax-Nr 70, SpA périph. 55	ND	Sans inflammation de l'intestin 3.022 (0.741–10.106), Avec inflammation de l'intestin 3.948 (0.782–17.246)
Levitova <i>et al.</i> 2016 (59)		SpAax ASAS +	40 SpAax ASAS+ 18 SpAax-Nr 22 AS	SpAax ASAS + 67.5, SpAax-Nr 50, AS 82	SpAax ASAS+ 37±1, SpAax-Nr 37±2, AS 37±1	SpAax ASAS+ 9.9±1.3, SpAax-Nr 7.1±2.2, AS 12.3±1	SpAax ASAS+ 90.0, SpAax-Nr 89 AS 91	SpAax ASAS+ 2.78±0.31, SpAax-Nr 2.98±0.28, AS 2.63±0.35	SpAax ASAS+ 2.408±0.183, SpAax-Nr 2.379±0.243 AS 2.430±0.270
Gupta <i>et al.</i> 2016 (36)	BIOLEGEND, E.U. §	SpAax ASAS +	99	91	30 (16-62)	6.0 (0.3-30.0)	90	ND	34.1 (17.94–264.58)
Oktayoglu <i>et al.</i> 2014 (9)	IMMUNDIAGNOSTIK, Allemagne	AS mNY +	31	74	29.7±8.1	5.5±4.5	71	4.2±1.7	0.819±0.553
Klingberg <i>et al.</i> 2012 (38)		AS mNY+	205	57	50±13	24±13	87	3.6±2.1	0.660±0.860

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, HLA B27 : Human Leukocyte Antigen B27, BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, AS : Spondylarthrite ankylosante, mNY : Critères de New-York modifiés, SpAax : Spondylarthrite axiale, SpAax-Nr : Spondylarthrite axiale non radiologique, ASAS : Assessment of Spondyloarthritis international Society criteria, mSASSS : modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, ESSG : Critères de l'European Spondylarthropathy Study Group, ND : Non Défini. Les données continues sont présentées sous forme de moyenne±écart type ou de médiane (étendue). § Kit ELISA uniquement à des fins de recherche ; §§ Kit ELISA spécifique au diagnostic *in vitro*.