

DOSAGE DE LA CALPROTECTINE FÉCALE (RÉFÉRENCE – 2013-03-005)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeurs

- HMR : essai EK-CAL automatisé
- Hôpital Saint-Luc du CHUM- : essai EK-CAL manuel
- CHUS : essai EliA™ Calprotectin¹

1.2 Date de transmission de la demande d'examen au MSSS

- HMR : 27 août 2013
- Hôpital Saint-Luc du CHUM- : 27 septembre 2013
- CHUS : 7 juillet 2013

1.3 Date de réception de la demande à l'INESSS : 1^{er} novembre 2013

1.4 Date de transmission de l'avis au ministre : 28 février 2014

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par les demandeurs ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCES

2.1 Nom de la technologie

EK-CAL : essai immuno-enzymatique, en anglais *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), avec substrat chromogène. Automatisé ou manuel.

EliA™ Calprotectin : essai immuno-enzymatique avec substrat fluorogène. Automatisé.

1. L'essai EliA™ Calprotectin fait l'objet d'une demande de désignation par le CHUS (communication écrite entre le demandeur et le ministère de la Santé et des Services sociaux, 10 juillet 2013).

2.2 Description brève des technologies et précisions techniques et cliniques

La calprotectine est une protéine présente dans certaines cellules immunitaires, principalement les neutrophiles² [Dale *et al.*, 1985]. Lorsque qu'il y a inflammation dans le tractus gastro-intestinal (TGI), les neutrophiles s'y accumulent et la calprotectine se retrouve alors dans les selles [Sherwood, 2012]. Ainsi, la calprotectine fécale est un marqueur de l'inflammation gastro-intestinale [Abraham et Kane, 2012].

Que l'on procède à l'essai EK-CAL (automatisé ou manuel) ou à l'essai EliATM Calprotectin (automatisé), on doit d'abord traiter de 50 à 100 mg de l'échantillon de selles afin d'en extraire³ la calprotectine qui se retrouve par la suite en solution. Puis, le dosage proprement dit est fait en des étapes successives d'incubation⁴ et de lavage. En gros, la solution issue de l'étape d'extraction est déposée dans des puits déjà recouverts d'anticorps monoclonaux qui capturent la calprotectine. Ensuite sont ajoutés d'autres anticorps monoclonaux qui reconnaissent également la calprotectine et qui sont conjugués à une enzyme (différente selon l'essai). Enfin, l'ajout d'un substrat propre à l'enzyme utilisée permet la détection des complexes anticorps-calprotectine, soit par une réaction qui génère de la couleur (EK-CAL), soit par une autre réaction qui provoque l'émission de fluorescence (EliATM Calprotectin). La détermination de la concentration en calprotectine est donc faite par lecture, soit de l'absorbance (EK-CAL), soit de la fluorescence (EliATM Calprotectin), à l'aide d'appareils qui comparent les valeurs des échantillons à celles de standards. Le dosage est quantitatif.

2.3 Société ou développeur

L'essai EK-CAL est fabriqué par Bühlmann Laboratories AG.

L'essai EliATM Calprotectin est fabriqué par Phadia AB (qui fait maintenant partie de Thermo Fisher Scientific).

2.4 Licence : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

EK-CAL : homologué par Santé Canada (80726) le 22 septembre 2009.

EliATM Calprotectin : homologué par Santé Canada (67831) le 6 mars 2012.

2.7 Valeur pondérée

EK-CAL automatisé : 31,80

EK-CAL manuel : 34,25

EliATM Calprotectin : 27,00

Selon les demandeurs, les calculs de la valeur pondérée incluent l'étape d'extraction de la calprotectine des échantillons de selles.

2. Neutrophiles : cellules les plus abondantes et les plus importantes des réponses immunitaires innées. Dans leurs vésicules intracellulaires, les neutrophiles détruisent une variété de microorganismes en utilisant notamment des enzymes [Murphy *et al.*, 2008].

3. Cette étape préliminaire d'extraction de la calprotectine à partir d'un échantillon de selles s'effectue à l'aide de l'une des trousse prévues à cet effet (c.-à-d. *Smart-Prep*, *ScheBo® Quick-Prep*TM et *EliA Stool Extraction Kit*).

4. Pour l'essai EK-CAL en particulier, le temps total d'incubation est assez court pour un ELISA, soit 75 minutes. (ALPCO. Calprotectin ELISA [site Web]. Disponible à : http://www.alpco.com/products/Calprotectin_ELISA.aspx).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEU DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Selon l'information fournie dans les demandes, le dosage de la calprotectine fécale servira, chez les enfants et les adultes, au :

- diagnostic différentiel entre 1) une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) comme la colite ulcéreuse⁵ (CU) et la maladie de Crohn (MC) et 2) le syndrome du côlon irritable (SCI);
- suivi de l'évolution d'une MICI;
- suivi postopératoire ou suivi du traitement d'une telle maladie.

Pour le diagnostic différentiel, un résultat négatif indiquerait un SCI (pas d'inflammation) alors qu'un résultat positif évoquerait une inflammation intestinale [NICE, 2013]. Une endoscopie serait alors indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'une MICI, d'une infection ou d'un cancer [Roche *et al.*, 2013].

3.2 Description des maladies visées

Les symptômes gastro-intestinaux (i.e., douleur abdominale, diarrhée, etc.) sont une raison relativement commune de consulter un médecin et ils peuvent être dus à une MICI, au cancer colorectal, à une infection ou au SCI [Sherwood, 2012].

Les MICI sont en augmentation⁶ dans les pays industrialisés [Burri et Beglinger, 2011] et elles surviennent surtout entre 15 et 25 ans [Higuchi et Bousvaros, 2013]. Leurs symptômes peuvent être atypiques chez les enfants [Sidler *et al.*, 2008]. Les MICI sont idiopathiques⁷, durent toute la vie et sont caractérisées par des poussées entrecoupées de périodes de rémission. Ces poussées imprévisibles peuvent affecter fortement la qualité de vie des patients [Foell *et al.*, 2009]. Dans les cas de CU, l'inflammation atteint le côlon; elle touche communément le rectum et s'étend plus ou moins haut vers le caecum sans toutefois atteindre le grêle [Roche *et al.*, 2013]. Le risque de mortalité n'est pas plus élevé chez ces patients que dans le reste de la population, mais entre 20 et 30 % d'entre eux subiront l'exérèse d'une portion du côlon environ 10 ans après l'apparition de la maladie [NICE, 2013]. L'inflammation responsable de la MC peut quant à elle se trouver essentiellement n'importe où dans le TGI, de la bouche à la région péri-anale [Peppercorn, 2013]. La MC engendre des complications intestinales (fistules, cancer colorectal, etc.) [NICE, 2013] et une légère diminution de l'espérance de vie [Baumgart et Sandborn, 2012]. Enfin, les MICI engendrent aussi des manifestations extra-intestinales, dont certaines (p. ex. l'arthrite) sont plus fréquentes avec la MC qu'avec la CU.

Le SCI est un désordre fonctionnel incommodant qui n'est toutefois pas associé à un mauvais pronostic [NICE, 2013]. L'étiologie du SCI n'a pas été établie et le traitement est symptomatique. Ce syndrome afflige approximativement entre 6 % et 22 % de la population générale, selon les études [Drossman *et al.*, 1997].

5. La colite ulcéreuse est nommée *rectocolite hémorragique* par certains auteurs.

6. Plus précisément, dans les pays occidentaux, l'incidence de la colite ulcéreuse est de 10-20/100 000 personnes et sa prévalence est de 100-200/100 000 personnes. L'incidence de la maladie de Crohn est de 5-10/100 000 personnes et sa prévalence est de 50-100/100 000 personnes [Waugh *et al.*, 2013].

7. Bien que l'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin soit inconnue, il semblerait qu'une prédisposition génétique ainsi que des facteurs environnementaux et un dysfonctionnement immunitaire aient un rôle à jouer [Ayling, 2012].

3.3 Nombre de patients visés

Selon l'information fournie dans les demandes :

- EK-CAL (automatisé) : 2000 analyses par an;
- EK-CAL (manuel) : 500 analyses par an;
- EliA™ Calprotectin 1700 à 2500 analyses par an.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Médecins généralistes, médecins de famille, gastro-entérologues, pédiatres.

3.5 Modalités d'administration du test

Grâce à sa capacité à fixer le calcium, la calprotectine demeure stable dans les selles pendant au moins 5 jours à la température ambiante, de sorte que le patient peut procéder lui-même à l'échantillonnage des selles à la maison, et ce, à l'aide d'un contenant non stérile qu'il transmet par la suite au laboratoire par la poste [Kallel *et al.*, 2011].

Le CHUS prévoit faire l'essai EliA™ Calprotectin 2 fois/semaine; le CHUM-Hôpital Saint-Luc prévoit que le temps de réponse de l'essai EK-CAL manuel sera de 2 semaines et l'HMR prévoit pratiquer l'essai EK-CAL automatisé 1 fois/semaine ou aux 2 semaines.

Tandis qu'une trousse d'essai EK-CAL est conçue pour doser 96 puits, l'essai EliA™ se présente sous forme de matériel et de réactifs vendus séparément et dont un emballage contient 48 puits (4 groupes de 12 puits).

Selon les renseignements fournis dans les demandes, le système DSX™ de DYNEX Technologies Inc. serait utilisé pour l'essai EK-CAL automatisé; un laveur de plaques et un lecteur de plaques seraient employés pour l'essai EK-CAL manuel; et le système Phadia 250 serait utilisé avec l'essai EliA™ Calprotectin (automatisé). Le système DSX™ permet de traiter un maximum de 4 plaques de 96 puits en même temps⁸. Le système automatisé Phadia 250 permet de mener tant des essais EliA™ que des essais ImmunoCAP®⁹ au rythme de 60 analyses/heure¹⁰.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Le dosage de la calprotectine fécale peut aider à réduire le nombre d'endoscopies, quoique l'endoscopie demeure nécessaire au diagnostic définitif [Judd *et al.*, 2011].

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Le monitoring de l'inflammation revêt une grande importance pour différencier les MICI du SCI, évaluer l'activité des MICI et l'efficacité de leur traitement¹¹. Pour ce faire, les cliniciens ont habituellement recours à l'examen clinique, aux examens radiologiques et à

8. DYNEX Technologies [site Web]. Disponible à : <http://www.dynextechnologies.com/dsx-elisa-immunoassay-96-well-microplates.php>.

9. Divers essais ImmunoCAP® sont disponibles pour doser, notamment, des immunoglobulines et des enzymes.

10. Thermo Fisher Scientific [site Web]. Disponible à : <http://www.thermoscientific.com/en/about-us/promotions/laboratory-products-and-services-catalog.html>.

11. Le traitement des MICI comprend une bonne hygiène de vie, des médicaments comme l'infliximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de nécrose tumorale-alpha et des interventions chirurgicales afin d'induire et de maintenir une rémission [NICE, 2013].

l'endoscopie avec biopsie¹² (étalon-or) [Judd *et al.*, 2011]. Une autre analyse, moins courante, est également disponible¹³ [Sherwood, 2012].

Toutefois, l'endoscopie est un examen relativement coûteux, effractif, inconfortable pour les patients s'il n'est pas réalisé sous anesthésie générale et elle n'est pas sans risque [Roche *et al.*, 2013]. De plus, elle requiert une mobilisation considérable de ressources ainsi qu'une préparation non négligeable de la part du patient. Or, plusieurs études ont montré que plus de 60 % des colonoscopies s'avèrent normales [Waugh *et al.*, 2013]. Ainsi, il est important de disposer d'une analyse qui puisse distinguer entre une MICI et le SCI afin d'accélérer le diagnostic et de réduire les listes d'attente pour une endoscopie.

Dès lors, la calprotectine est devenue le marqueur fécal le plus étudié relativement aux MICI [Kallel *et al.*, 2011]. Par ailleurs, la méta-analyse de Van Rheeën et ses collaborateurs [2010] montre, à juste titre, que la calprotectine fécale est un outil utile qui permet de mieux cibler les patients qui ont réellement besoin d'une endoscopie.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Le dosage de la calprotectine fécale est non effractif et il ne nécessite qu'une petite quantité de matière fécale, dans laquelle, par ailleurs, elle résiste à la dégradation bactérienne, elle est distribuée uniformément et elle se trouve en quantité proportionnelle à l'inflammation [Abraham et Kane, 2012].

La calprotectine fécale traduit l'ensemble de l'atteinte digestive alors que les biopsies ne permettent pas une analyse globale d'un organe et ne peuvent pas être pratiquées dans des zones difficilement accessibles par endoscopie. Il s'agit d'un marqueur plus fiable que les marqueurs systémiques et non spécifiques de l'inflammation comme la protéine C réactive et la vitesse de sédimentation [Roche *et al.*, 2013].

Dans une méta-analyse de 13 études, Van Rheeën et ses collaborateurs [2010] ont montré que le dosage de la calprotectine fécale a engendré une diminution significative du nombre de patients qui devaient subir une colonoscopie (67 % pour les adultes et 35 % pour les enfants) et qu'elle a entraîné un retard du diagnostic dans moins de 10 % des cas.

Selon l'étude de Yang et ses collègues [2014] menée aux États-Unis, le dosage de la calprotectine fécale comme modalité d'investigation avant l'endoscopie avec biopsie chez les nouveaux patients (enfants et adultes) qui ont des symptômes de MICI représente une stratégie valable sur le plan coût-efficacité. Par ailleurs, la valeur seuil de 50 µg/g réduit les faux négatifs sans trop augmenter les coûts.

Une étude suédoise montre que la demande estimée de colonoscopies a été réduite de 50 % par l'utilisation du dosage de la calprotectine fécale (valeur seuil de 50 µg/g) chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'une MICI, ce qui correspond à un coût évité

12. Habituellement, les lésions endoscopiques associées à la maladie de Crohn sont segmentaires, asymétriques et les zones saines alternent avec les zones atteintes. Les biopsies mettent en évidence des pertes de muqueuse, une infiltration de cellules immunitaires et des granulomes très évocateurs de la maladie. Les lésions associées à la colite ulcéreuse sont plutôt homogènes et continues dès la jonction ano-rectale et elles s'arrêtent assez brusquement. L'analyse histologique révèle des distorsions glandulaires et une déplétion en mucus liée à une diminution de la densité des cryptes [Roche *et al.*, 2013].

13. Il existe une autre analyse reconnue pour le diagnostic de l'inflammation gastro-intestinale, qui est toutefois moins courante que l'endoscopie car elle est impraticable comme test diagnostique de routine. Il s'agit du dosage de l'excrétion fécale de granulocytes marqués à l'indium 111 (¹¹¹In). Les granulocytes sont des cellules qui contiennent des granules cytoplasmiques (i.e. neutrophiles, éosinophiles et basophiles) [Delves *et al.*, 2011]. Cette analyse nécessite la collecte du sang du patient, le marquage *in vitro* de ses granulocytes avec l'isotope ¹¹¹In, l'injection du sang dans le patient et la mesure de l'isotope en question dans les selles (étape qui s'échelonne sur plusieurs jours) [Sherwood, 2012].

d'environ 1,57 million d'euros [Mindemark et Larsson, 2012].

4.4 Coût de la technologie et des options

Entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013, 35 analyses de calprotectine fécale ont été envoyées hors Québec aux Mayo Medical Laboratories (coût unitaire de 172 \$ ou 198 \$, soit un total de 6870 \$¹⁴).

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Le dosage de la calprotectine fécale ne remplacerait aucune analyse inscrite au Répertoire.

5.1.2 Valeur diagnostique

Pour les fins d'un récent rapport sur le diagnostic différentiel fait à l'aide du dosage de la calprotectine fécale [Waugh *et al.*, 2013], le National Institute for Health Research (NIHR) a fait une revue systématique de la littérature scientifique (voir les résultats dans la section 5.2) et une évaluation économique¹⁵. Tant les tests ELISA avec substrat chromogène que ceux avec substrat fluorogène (essai EliATM Calprotectin) faisaient l'objet du rapport, mais aucune donnée relative à ces derniers n'a été trouvée. Le NIHR conclut, à partir des études originales sur l'efficacité clinique, que le dosage de la calprotectine fécale est utile pour distinguer les MICI des affections non inflammatoires et qu'aucune méthode de dosage n'est préférable à une autre [Waugh *et al.*, 2013]. Des publications d'autres types (rapport, revue systématique, etc.) ont aussi été considérées par les auteurs du rapport, et les plus récentes parutions¹⁶ concluent également que le dosage de la calprotectine fécale est un outil diagnostique très utile [Waugh *et al.*, 2013].

5.1.3 Valeur pronostique et valeur thérapeutique

Le dosage de la calprotectine fécale prédit l'évolution de la maladie au fil des ans et peut aider au suivi et aux stratégies de traitement des patients (voir les résultats dans la section 5.2).

14. Information fournie par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

15. Il ressort notamment de cette évaluation économique que le dosage de la calprotectine fécale par ELISA engendre des économies. D'une part, dans un contexte de soins primaires, le dosage permet une épargne moyenne estimée à 82 £ par patient (en comparaison avec une pratique qui n'inclut pas ce dosage). Le résultat est attribuable à la réduction du nombre d'endoscopies. D'autre part, dans un contexte de soins secondaires, le dosage permet une épargne moyenne estimée à 205 £ par patient (en comparaison avec une pratique dans laquelle tous les cas sont directement adressés au service approprié pour une colonoscopie) [Waugh *et al.*, 2013].

16. Il s'agit d'un rapport du York Health Economics Consortium (YHEC) [2010], de la revue systématique de Jellema et ses collègues [2011] et de celle de Henderson et ses collaborateurs [2013].

5.2 Validité clinique

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)	x		
Valeur prédictive négative (VPN)	x		
Rapport de vraisemblance (RV)	x		
Courbe ROC	x		
Exactitude	x		

Dans leur revue systématique de la littérature, les auteurs du rapport du NIHR révèlent les résultats d'études originales qu'ils ont regroupées selon des comparaisons de troubles intestinaux (MICI vs SCI, maladie organique¹⁷ vs SCI, etc.) [Waugh *et al.*, 2013]. Le tableau 1 en annexe en montre un résumé. Les études ont pu être regroupées au sein de ces groupes de comparaison et fournir ainsi des données globales (sensibilité, spécificité et aire sous la courbe) somme toute élevées. Pour chaque étude considérée dans la revue systématique, les auteurs montrent également des données de VPP, de VPN, de RV et d'exactitude, mais aucune donnée globale pour ces paramètres. L'interprétation de ces données, qui varient considérablement, est donc difficile. Pour un paramètre donné, l'écart entre les résultats peut s'expliquer par : les différences entre les études, par exemple dans la population (enfants ou adultes ou les deux); la prévalence et la classification des maladies (MICI, organique, etc.); et les sous-groupes créés en fonction de certaines manifestations cliniques (p. ex. adénomes).

Schoepfer et ses collègues [2010] ont montré que, parmi plusieurs marqueurs (dont la protéine C réactive), la calprotectine fécale était la seule à pouvoir discriminer la MC inactive de la MC légère, modérée ou à haute activité endoscopique. Dans une étude prospective multicentrique, Jensen et ses collaborateurs [2011] montrent que le dosage de la calprotectine fécale avec la trousse EK-CAL est aussi sensible dans les cas de MC restreinte au grêle (92 %) que dans les cas de MC restreinte au côlon (94 %), et ce, dans une population de 83 patients âgés de 16 à 71 ans.

Dans un dépliant, le fabricant de l'essai EliATM Calprotectin indique une sensibilité de 97,7 %; une spécificité de 89,8 %; une VPP de 96 %; une VPN de 95 %; un RV positif de 9,58; et un RV négatif de 0,03¹⁸.

Les trois études repérées qui ont trait à la valeur pronostique ou thérapeutique du dosage de la calprotectine sont présentées dans le tableau 2 en annexe. Il en ressort que le dosage de la calprotectine fécale prédit l'évolution de la maladie au fil des ans et qu'il peut aider au suivi et à l'établissement des stratégies de traitement des patients.

17. La maladie organique était autrefois définie comme étant une condition dans laquelle il y a un processus de maladie observable et mesurable (comme l'inflammation). Le terme *maladie organique* inclut les MICI [NICE, 2013].

18. Phadia AB [site Web]. Disponible à : <http://www.phadia.com/PageFiles/29347/Product%20information%20EliA%20Calprotectin.pdf>.

5.3 Validité analytique (ou technique)

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité		x	
Reproductibilité	x		
Sensibilité analytique	x		
Spécificité analytique	x		
Effet de matrice		x	
Concordance		x	
Corrélation entre test et comparateur	x		
Autres selon le type de test	x		

Les trois études qui ont fourni des données sur la validité analytique sont présentées dans le tableau 3 en annexe. Elles concernent des ELISA avec substrat chromogène, et aucune sur l'EliA™ Calprotectin n'a été répertoriée. Il est connu que le dosage de la calprotectine fécale corrèle bien en général avec les résultats endoscopiques et histologiques au regard de l'inflammation [Sipponen *et al.*, 2008; Roseth *et al.*, 1997], et les nouveaux résultats (tableau 3) le confirment à nouveau en plus de montrer que la variabilité de ce dosage, jour après jour, est faible chez les patients en rémission de MC. Cette analyse peut donc être utilisée avec confiance comme outil prédictif et pour prendre des décisions cliniques relatives à cette population. Selon une étude faite sur trois essais avec substrat chromogène, l'essai EK-CAL affiche la meilleure précision interessai tandis que la précision intraessai est similaire et adéquate. Les auteurs sont d'avis qu'une validation (*standardisation*) des essais est nécessaire [Whitehead *et al.*, 2013].

5.4 Recommandations d'autres organismes

Au Royaume-Uni, dans ses plus récentes lignes directrices sur le sujet, qui sont basées sur le rapport du NIHR [Waugh *et al.*, 2013], le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande, sous conditions¹⁹, le dosage de la calprotectine fécale comme option pour aider les cliniciens à établir le diagnostic différentiel des MICI et du SCI chez les adultes et les enfants [NICE, 2013]. Le dosage de la calprotectine fécale y représente par ailleurs une utilisation coût-efficace des ressources du système de santé (le National Health System) pour faire la distinction entre une MICI et un SCI chez les adultes dans les soins primaires [NICE, 2013].

6 RÉPERCUSSIONS DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

- 6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été évalué.
- 6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois : n'ont pas été évaluées.
- 6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été évalués.

19. Un cancer n'est pas suspecté et un accès aux soins est déterminé localement. Des processus appropriés d'assurance de la qualité sont en place pour cette analyse [NICE, 2013].

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique et validité clinique

Selon le NIHR (sur la base d'une revue systématique d'études originales), le dosage de la calprotectine fécale est une méthode de diagnostic utile pour différencier les MICI des affections non inflammatoires, et aucune méthode de dosage n'est préférable à une autre. De surcroît, selon une étude, la calprotectine fécale est le seul marqueur à pouvoir discriminer la MC inactive de la MC légère, modérée ou à haute activité endoscopique. De plus, selon trois études, cette analyse prédit l'évolution de la maladie au fil des ans et peut aider au suivi et à l'élaboration des stratégies de traitement des patients. L'analyse corrèle bien avec les résultats endoscopiques et histologiques. Elle peut être utilisée avec confiance comme outil prédictif et pour prendre des décisions cliniques concernant des patients atteints de la MC.

7.2 Validité analytique

La trousse EK-CAL a montré au cours d'une étude la meilleure précision interessai, tandis qu'elle a offert une précision intraessai qui était adéquate et similaire à celle d'autres essais. Selon les auteurs de cette étude, une validation des essais (en l'occurrence les essais enzymatiques avec substrat chromogène) est toutefois nécessaire.

7.3 Recommandations d'autres organismes

Le NICE recommande le dosage de la calprotectine fécale comme option pour aider les cliniciens à établir le diagnostic différentiel des MICI et du SCI chez les adultes présentant des symptômes gastro-intestinaux récents et pour lesquels une consultation avec un spécialiste est envisagée si un cancer n'est pas suspecté. Chez les enfants qui ont été orientés vers un spécialiste pour évaluation, le dosage de la calprotectine est recommandé comme option pour aider les cliniciens à établir le diagnostic différentiel des MICI et non MICI (y inclus le SCI). Autant chez les enfants que chez les adultes, le NICE recommande qu'un processus approprié d'assurance de la qualité et des algorithmes cliniques soient mis en place.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dosage de la calprotectine fécale

Le statut de la technologie diagnostique

- ☐ Établie
- ☒ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Avis de recommandation d'introduction conditionnelle
 - À la production d'un algorithme pour les indications cliniques;
 - Au suivi étroit des prescriptions et des résultats;
 - À un contrôle de la qualité interne et externe.
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

NOTE

Il y a peu de données disponibles concernant la technique EliA Calprotectin.

Attention à la surprescription de cette analyse : elle ne devrait pas être prescrite aux adultes pour lesquels on n'envisage pas une orientation vers un spécialiste, ni aux patients avec un diagnostic possible de cancer, ni aux enfants avec suspicion de maladie inflammatoire de l'intestin qui ne sont pas orientés vers un spécialiste.

Le MSSS doit faire un suivi afin de s'assurer que l'usage de cette analyse permettra une diminution du nombre de colonoscopies.

RÉFÉRENCES

- Abraham BP et Kane S. Fecal markers: Calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41(2):483-95.
- Ayling RM. New faecal tests in gastroenterology. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 1):44-54.
- Baumgart DC et Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590-605.
- Burri E et Beglinger C. Faecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21(3):245-53.
- Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol* 1985;84(1):24-34.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's essential immunology. 12^e éd. Chichester, Royaume-Uni : Wiley-Blackwell; 2011.
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112(6):2120-37.
- 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;58(6):859-68.
- Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 [Epub ahead of print].
- Higuchi LM et Bousvaros A. Clinical features and diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: A systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal Dis* 2011;13(3):239-54.
- Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(6):694-700.
- Judd TA, Day AS, Lemberg DA, Turner D, Leach ST. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(10):1493-9.
- Kallel L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Place de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : mise au point. *Tunis Med* 2011;89(5):425-9.
- Lasson A, Simren M, Stotzer PO, Isaksson S, Ohman L, Strid H. Fecal calprotectin levels predict the clinical course in patients with new onset of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(3):576-81.
- Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, 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(10):1894-9.

- Mindemark M et Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45(7-8):552-5.
- Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFalpha blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(11):2011-7.
- Murphy KP, Travers P, Walport M, Janeway C. Janeway's immunobiology. 7^e éd. New York, NY : Garland Science; 2008.
- Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, Munro JJ, 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(6):613-21.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnosis tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE diagnostics guidance 11. Londres, Angleterre : NICE; 2013. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14285/65337/65337.pdf>.
- Peppercorn M. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Roche C, Mallaret C, Moalic J-L, Coton T, Oliver M. Intérêt de la calprotectine dans le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Feuilles de Biologie* 2013;54(312):5-10.
- Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58(2):176-80.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):162-9.
- Sherwood RA. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol* 2012;65(11):981-5.
- Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):359-66.
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):40-6.
- Van Rhee 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.
- Wagh N, Cummins E, Royle P, Kandala N-B, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(55):1-211.
- 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.

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 2014;12(2):253-62.e2.

York Health Economics Consortium (YHEC). Economic report: Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome. CEP09041. York, Royaume-Uni : YHEC; 2010. Disponible à : www.alphalabs.co.uk/asp/db/documents/cep09026_Calprotectin%20Economic_Jan10.pdf.

ANNEXE A

Tableau A1 Valeur diagnostique. Résultats de la revue systématique présentée dans le rapport de Waugh *et al.*, [2013] sur le diagnostic différentiel effectué majoritairement dans un contexte de soins secondaires et avec une méthode endoscopique comme comparateur

ÉTUDE	SENSIBILITÉ (IC à 95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC à 95 %)	AIRE SOUS LA COURBE (IC à 95 %)
Diagnostic : MICI vs SCI			
6 études regroupées	0,93 (de 0,83 à 0,97)	0,94 (de 0,73 à 0,99)	0,97 (de 0,95 à 0,98)
Diagnostic : MICI vs non MICI			
6 études regroupées	0,99 (de 0,95 à 1,00)	0,74 (de 0,59 à 0,86)	0,99 (de 0,98 à 1,00)
Diagnostic : maladie organique vs SCI			
4 études distinctes	Varie entre 0,63 (de 0,44 à 0,80) et 0,90 (de 0,70 à 0,99)	Varie entre 0,60 (de 0,50 à 0,70) et 0,93 (de 0,68 à 1,00)	n.d.
Diagnostic : maladie organique vs maladie non organique			
7 études distinctes	Varie entre 0,43 (de 0,35 à 0,52) et 0,89 (de 0,85 à 0,92)	Varie entre 0,47 (de 0,41 à 0,53) et 0,98 (de 0,96 à 1,00)	n.d.

Abréviations : IC : intervalle de confiance; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin; n : nombre total de patients dans l'étude; n.d. : non disponible.

Notes

Relativement à la sensibilité et à la spécificité issues des études distinctes, la plus faible valeur trouvée parmi les études de même que la plus élevée sont présentées dans le tableau.

Les dosages de la calprotectine fécale ont été faits à l'aide de divers essais ELISA avec substrat chromogène (dont l'essai EK-CAL). Les résultats présentés sont relatifs à une valeur seuil de 50 µg/g (car il s'agit de celle préconisée par le NIHR) [Waugh *et al.*, 2013].

Tableau A2 Valeur pronostique. Résultats des études sur l'utilisation du dosage de la calprotectine fécale comme outil de prédiction de rechute de la maladie

ÉTUDE				POPULATION		PARAMÈTRES					
ÉTUDE	PLAN	TYPE D'ESSAI	VALEUR SEUIL µg/g	NOMBRE ET ÂGE	MALADIE STADE	Se % (IC à 95 %)	Sp % (IC à 95 %)	VPP %	VPN %	RV	ASC (IC à 95 %)
Lasson <i>et al.</i> , 2013	Étude prospective	Bühlmann Laboratories AG	262	n = 69 de 18 à 74 ans	CU, après traitement initial de 3 mois	1 an : 64,4 2 ans : 51,1 3 ans : 52,2	1 an : 70,8 2 ans : 81,8 3 ans : 85,7	1 an : 80,6 2 ans : 85,2 3 ans : 88,9	1 an : 51,5 2 ans : 45,0 3 ans : 45,0	n.d.	1 an : 0,69 (de 0,56 à 0,82) 3 ans : 0,70 (de 0,57 à 0,83)
Mao <i>et al.</i> , 2012	M-A de 6 études prospectives	Eurospital (essai Calprest) ou ELISA maison dans 1 étude	120-340	n = 672 (de 15 à 80 ans)	MICI (CU et MC), en rémission	MICI : 78 (de 72 à 83) CU : 77 (de 67 à 85) MC : 75 (de 64 à 84)	MICI : 73 (de 68 à 77) CU : 71 (de 64 à 77) MC : 71 (de 64 à 76)	ND	ND	Positif : MICI : 2,81 (de 2,09 à 3,78) CU : 2,47 (de 1,92 à 3,19) MC : 2,37 (de 1,56 à 3,61) Négatif : MICI : 0,31 (de 0,20 à 0,47) CU : 0,36 (de 0,24 à 0,53) MC : 0,41 (de 0,27 à 0,61)	MICI : 0,83 ± 0,05 CU : 0,78 ± 0,04 MC : 0,79 ± 0,05
Molander <i>et al.</i> , 2012	Étude prospective	Calpro (essai PhiCal)	139	n = 60 (de 19 à 52 ans)	MICI, sous traitement	1 an : 72	1 an : 80	n.d.	n.d.	n.d.	1 an : 0,838 (de 0,724 à 0,951)

Abréviations : ASC : aire sous la courbe ROC; CU : colite ulcéreuse; ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*; IC : intervalle de confiance; M-A : méta-analyse; MC : maladie de Crohn; MICI : maladie inflammatoire de l'intestin; n : nombre total de patients; n.d. : non disponible; RV : rapport de vraisemblance; Se : sensibilité; Sp : spécificité; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau A3 Validité analytique. Résultats des études portant sur la maladie de Crohn

		POPULATION	PARAMÈTRES								
ÉTUDE	TYPE D'ESSAI	NOMBRE ÂGE STADE	PRÉCISION		REPRODUCTI- BILITÉ Coefficient Kappa (IC à 95 %)	Se (µg/g)	Sp (µg/g)	CORRÉLATION		RÉCUPÉ- RATION (% moyen ± ET)	LINÉARITÉ DE DILUTION (% moyen de déviation)
			INTERESSAI (%)	INTRAESSAI (%)				INTRA- CLASSE* (IC à 95 %)	SPEARMAN		
Naismith <i>et al.</i> , 2013	Bühlmann Laboratories AG (essai EK-CAL)	n = 143 47 ans (moyenne) En rémission	n.d.	n.d.	0,648 (de 0,511 à 0,769)	n.d.	n.d.	0,84 (de 0,79 à 0,89)	n.d.	n.d.	n.d.
Whitehead <i>et al.</i> , 2013	Bühlmann Laboratories AG (essai EK-CAL automatisé)	n.d.	5,3-8,2	5,2-10,3	n.d.	9,0	3,8	n.d.	n.d.	96 ± 8	0
	Immunodiagnostik (essai Phi-Cal automatisé)	n.d.	7,0	8,1-11,6	n.d.	3,0	1,2	n.d.	n.d.	97 ± 16	+ 17
	Eurospital (essai Calprest® automatisé)	n.d.	7,1-8,2	4,8-8,6	n.d.	2,0	0,3	n.d.	n.d.	103 ± 6	+ 12
Schoepfer <i>et al.</i> , 2010	Calpro (essai PhiCal)	n = 165 19-83 ans n.d., mais diagnostic de plus de 3 mois	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	r = 0,75	n.d.	n.d.

Abréviations : ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*; ET : écart-type; n : nombre total de patients dans l'étude; n.d. : non disponible; Se : sensibilité, c'est-à-dire la plus faible limite de détection; Sp : spécificité, c'est-à-dire la limite de détection du blanc.

* La corrélation intraclasse, calculée à partir des valeurs de calprotectine fécale transformées en logarithme, mesure la proportion de la variabilité totale (parmi les échantillons de tous les patients) attribuable aux variations entre les patients [Naismith *et al.*, 2013].

Note : Les études étaient toutes prospectives et relatives à une valeur seuil de 50 µg/g. Des échantillons témoin étaient le comparateur, sauf dans l'étude de Schoepfer *et al.*, [2010] dans laquelle c'était l'endoscopie (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*).