

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**INTERET DU DOSAGE DE
CALPROTECTINE FECALE POUR
LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE
DE TROUBLES DIGESTIFS
CHRONIQUES**

*survenant chez des sujets de moins de 50 ans sans
signe d'alarme ni élévation de la concentration sérique
de protéine C réactive*

Mai 2020

Ce rapport d'évaluation technologique, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Abréviations et acronymes

AFA	<i>Association François Aupetit</i>
APSSII	<i>Association des patients souffrant de l'intestin irritable</i>
CNAM	<i>Caisse nationale d'assurance maladie</i>
CNP	<i>Conseil national professionnel</i>
CNP de BM	<i>Conseil national professionnel de biologie médicale</i>
CNPHGE	<i>Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie</i>
CNPP	<i>Conseil national professionnel de pédiatrie</i>
CRP	<i>Protéine C réactive</i>
ECCO	<i>European Crohn's and colitis organisation</i>
GETAID	<i>Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif</i>
IC 95%	<i>Intervalle de confiance à 95 %</i>
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)</i>
MICI	<i>Maladie inflammatoire chronique intestinale</i>
MSAC	<i>Medical services advisory committee (Australie)</i>
NABM	<i>Nomenclature des actes de biologie médicale</i>
NICE	<i>National institute for health and care excellence (UK)</i>
Qa	<i>Question a d'évaluation (questionnement médical principal de ce rapport)</i>
Qb	<i>Question b d'évaluation (questionnement secondaire organisationnel de ce rapport)</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RCH	<i>Rectocolite hémorragique</i>
RIHN	<i>Référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomo-cytopathologie</i>
VPN	<i>Valeur prédictive négative</i>
VPP	<i>Valeur prédictive positive</i>

Résumé

► Périmètre et enjeux de la demande d'évaluation adressée à la HAS

La calprotectine fécale¹ est un marqueur non spécifique d'une grande diversité de pathologies digestives organiques à composante inflammatoire². Depuis une dizaine d'années, le dosage de ce marqueur fait l'objet en France d'un financement dérogatoire lorsqu'il est réalisé en établissement de santé³ (≈ 20 000 dosages/an réalisés dans ce cadre au sein d'une trentaine de centres). Cette dérogation a néanmoins vocation à être transitoire et il est reconnu qu'un volume inconnu de ce dosage serait désormais réalisé hors des établissements de santé en étant alors à la charge des patients. Ce contexte a incité les organismes professionnels de gastro-entérologie⁴ et la CNAM à demander à la HAS d'évaluer le bienfondé que pourrait avoir l'inscription de ce dosage à la NABM afin d'évoluer ainsi vers son financement pérenne et par la même étendu à la médecine de ville. Pour ce faire et conformément à cette demande (cf. note de cadrage (1)), la HAS a évalué dans ce rapport en quelle mesure le dosage de calprotectine pourrait améliorer les démarches de diagnostic étiologique qui sont actuellement menées auprès de sujets de moins de 50 ans⁵ consultant pour des manifestations digestives chroniques dominées par une douleur abdominale et par des troubles du transit en premier lieu diarrhéiques.

Il convient dans ce contexte et à des fins thérapeutiques de déterminer si ces troubles digestifs ont une origine fonctionnelle (syndrome de l'intestin irritable ≈ 10 % de la population générale) ou au contraire organique (notamment maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) impliquant en France 210 000 sujets⁶ suivis pour une maladie de Crohn ou pour une rectocolite hémorragique (RCH)). L'endoscopie constitue à cet effet l'examen de référence⁷. Cette exploration ne peut néanmoins pas être systématique : le praticien doit en effet toujours mettre en balance le risque supposé de pathologie organique du patient examiné avec le risque sécuritaire rare mais non nul d'un recours à l'endoscopie⁸. Les professionnels souhaitent à ce titre limiter autant que possible ce recours à l'endoscopie lors de troubles fonctionnels (pathologie sans anomalie endoscopique) ; ils veillent pour autant à ce que cette orientation n'induisse pas de retard (ou de défaut) d'endoscopie lors d'atteintes organiques, afin de ne pas aggraver les délais de diagnostic qui sont déjà connus pour être longs, en particulier lors de MICI⁹.

Le tri des indications d'endoscopie s'appuie actuellement en pratique sur la recherche de signes d'alarme¹⁰ ou d'anomalies biologiques comme l'élévation de la concentration sérique de protéine C réactive (CRP, figure 1). En leur absence, une large majorité¹¹ des troubles digestifs observés seraient fonctionnels et imputables à un syndrome de l'intestin irritable¹² ; les sujets sans signe d'alarme ni CRP élevé ne présentent ainsi pas de motif actuellement explicite et consensuel de

¹ La calprotectine est une protéine qui est principalement présente dans le cytosol des polynucléaires neutrophiles et qui l'est en moindre mesure au niveau de la membrane des monocytes-macrophages (1).

² Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) mais aussi entérites infectieuses, cancers, colites microscopiques, maladie coéliqua (non traitée selon certains auteurs), ulcère gastroduodéal, intolérance alimentaire, maladie diverticulaire, entérite/colite éosinophilique, polypose juvénile (1-12).

³ Acte hors nomenclature de biologie inscrit à partir de 2009 sur la « liste de Montpellier » puis inscrit sur la liste complémentaire du RIHN depuis 2015.

⁴ Conseil National Professionnel d'Hépatogastro-Entérologie (CNPHGE) ; Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE) ; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID).

⁵ 20 à 30 % des sujets faisant l'objet d'une coloscopie en France auraient moins de 50 ans (13).

⁶ Les deux tiers des sujets suivis en France pour MICI sont placés sous un dispositif d'ALD (1).

⁷ En 2015 et 2017, environ 300 000 à 350 000 coloscopies auraient été réalisées dans ce contexte (13).

⁸ Risque théorique estimé de perforation ou d'hémorragie digestive (examen diagnostique, < 50 ans) : 1/1 000 à 1/10 000.

⁹ Des délais médians de quatre à neuf mois de diagnostic initial sont évoqués par les professionnels (1).

¹⁰ Signes d'alarme : *sujets > 50 ans, sang dans les selles, signes d'anémie, symptômes nocturnes, amaigrissement inexpliqué, examen clinique anormal, modification récente des symptômes.*

¹¹ Les évacuations fécales sanglantes (signe d'alarme) accompagneraient au moins 90 % des formes actives de rectocolite hémorragique et 40 à 50 % de celles de maladie de Crohn (cf. note de cadrage de la HAS (1)).

¹² Dans le contexte ciblé par les demandeurs (pas de signe d'alarme, CRP normale), les pathologies fonctionnelles pourraient au moins impliquer 90 % des sujets consultant en médecine générale et 70 % de ceux vus en consultation spécialisée de gastro-entérologie, ces seuils conservateurs sous-estimant potentiellement la réalité (1).

référé en endoscopie digestive ; il est pour autant admis que ces signes d'alarme et le dosage de CRP peuvent omettre certaines pathologies organiques notamment inflammatoires en raison de leur sensibilité imparfaite¹³. Dans cette logique, les organismes de gastro-entérologie considèrent qu'il serait utile de compléter la stratégie diagnostique actuelle par un dosage de calprotectine fécale qui pourrait être utilisé comme test de tri des indications d'endoscopie (figure 1) auprès de sujets ne présentant ni signe d'alarme (examen clinique de 1^{ère} ligne) ni augmentation de CRP (bilan sanguin de 2^{ème} ligne).

Dans ce contexte, ce rapport a cherché à répondre aux deux questions suivantes :

- **Qa) Intérêt diagnostique** : Le dosage de calprotectine fécale permet-il de « rattraper » la minorité de pathologies organiques à composante inflammatoire qui seraient actuellement omises par le bilan clinique et par un dosage de CRP ? (questionnement médical principal nécessitant une sensibilité optimale de calprotectine)
- **Qb) Impact organisationnel** : Le recours au dosage de calprotectine fécale a-t-il démontré, idéalement en pratique française, son aptitude à réduire la fréquence de recours à l'endoscopie auprès des sujets présentant des troubles fonctionnels ? (questionnement organisationnel secondaire nécessitant une spécificité optimale de calprotectine)

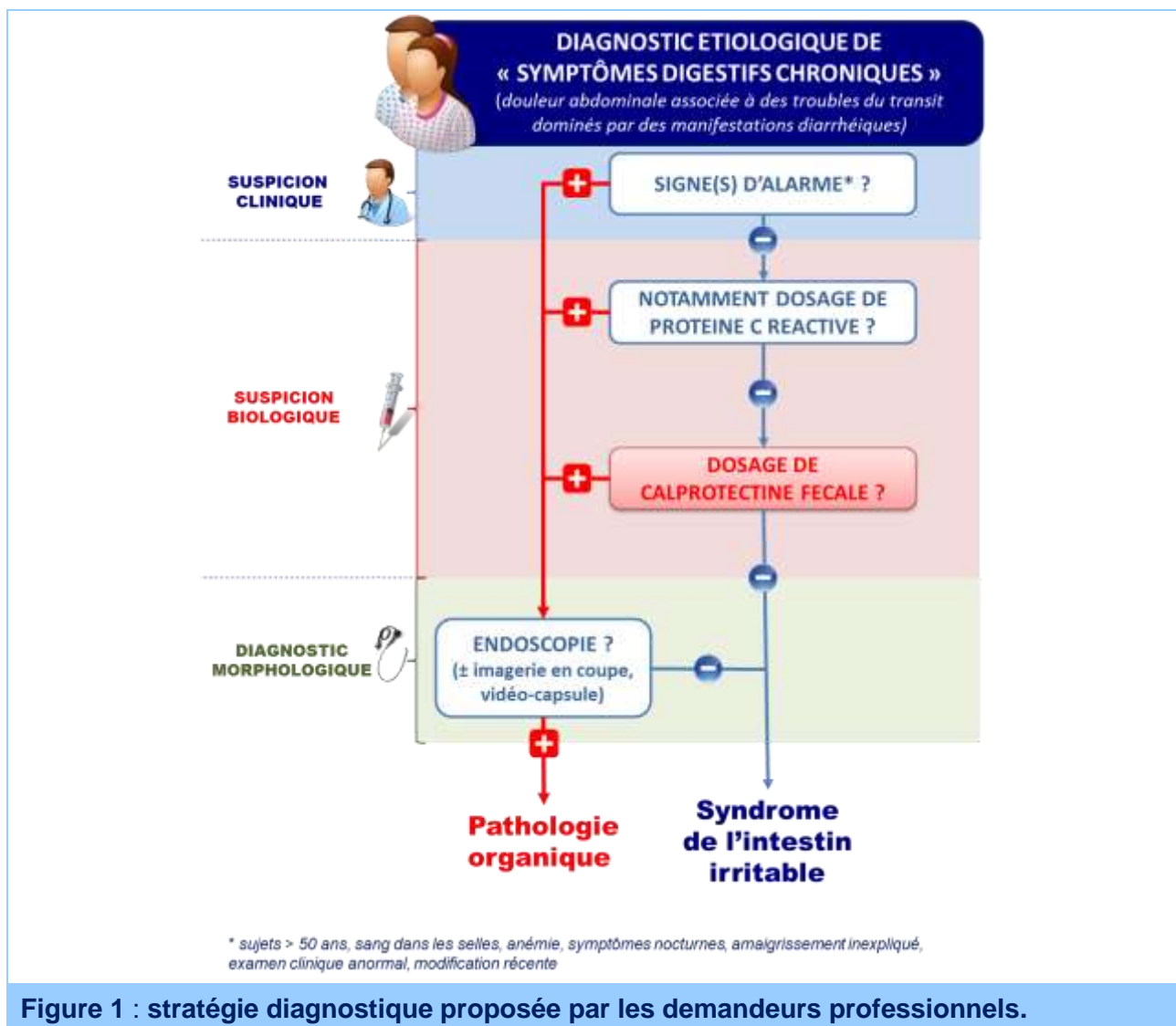


Figure 1 : stratégie diagnostique proposée par les demandeurs professionnels.

¹³ Le dosage de CRP pourrait omettre 25 à 30 % des formes actives de maladie de Crohn et une part potentiellement plus importante de rectocolite hémorragique, cette MICI n'étant pas transmurale (cf. note de cadrage (1)).

► Méthode

Ce rapport a appliqué le protocole d'évaluation qui a été défini lors du cadrage ; il associe ainsi une analyse des études publiées (2000-2019) à un recueil de la position argumentée des parties prenantes concernées¹⁴ (conseils nationaux professionnels de gastro-entérologie (CNPHEG), de pédiatrie (CNPP) et de biologie médicale (CNP de BM) ; associations de patients consacrées aux MICI (AFA) et au syndrome de l'intestin irritable (APSSII)). Les sensibilités/spécificités de calprotectine pour identifier les sujets présentant une pathologie organique à composante inflammatoire (Qa) ont été estimées dans ce cadre à partir d'essais prospectifs ayant pris l'endoscopie comme référence et à l'aide d'une méta-analyse par régression bivariée¹⁵ ayant distingué le seuil de dosage appliqué ainsi que les sujets adultes et pédiatriques. Ce rapport a en outre recherché s'il existait, dans l'indication de ce rapport, des essais comparatifs¹⁶ ayant évalué l'impact du dosage de calprotectine sur le volume d'endoscopies mises en œuvre ainsi que des essais ayant évalué l'acceptabilité de ce dosage (Qb).

► Principaux résultats

- S'appuyant sur près de 1500 références identifiées, ce rapport a analysé 77 publications impliquant en premier lieu neuf essais diagnostiques (six « adultes », trois « pédiatriques »), 39 recommandations françaises et européennes et onze évaluations de technologie de santé.
- **Ni ce rapport, ni les parties prenantes consultées n'ont identifié d'étude ou de donnée de pratique qui réponde directement aux deux questions d'évaluation soulevées par ce rapport** ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette analyse et pour la pratique française :
 - quelle part des pathologies organiques inflammatoires fait actuellement l'objet d'un retard au diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP ;
 - quelle part des pathologies organiques inflammatoires omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si ce test venait à compléter les démarches diagnostiques actuelles (Qa) ;
 - quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre lors de troubles fonctionnels si sa prescription venait à être étendue (Qb) ;
 - plus largement, l'acceptabilité (Qb) et la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.
- **Les essais identifiés, tous conduits à l'étranger, ne se sont pas placés dans la logique du questionnement des professionnels français qui ont sollicité cette évaluation** ; ces essais n'ont en effet pas cherché à évaluer en quelle mesure l'ajout du dosage de calprotectine aux examens déjà prescrits pourrait améliorer l'exactitude des pratiques en vigueur (ces essais ont en définitive le plus souvent estimé l'intérêt diagnostique de la calprotectine comme s'il s'agissait d'un test isolé) ; ces essais n'ont par ailleurs pas estimé l'intérêt diagnostique de calprotectine auprès de sujets sans signe d'alarme ni CRP élevée mais au contraire auprès de sujets liés pour partie parfois majoritaire à de telles modifications, ce qui les expose en définitive à un risque de surestimation de l'intérêt de calprotectine qu'il convient d'attendre en pratique française ; au-delà de ces réserves, il a été constaté que les résultats issus de ces essais étaient hétérogènes et incertains :
 - la méta-analyse principale des résultats publiés en population adulte (cinq essais, n=2015, seuil 50 µg/g) a en effet estimé que la calprotectine pourrait omettre en moyenne 20 voire 30 % des pathologies organiques à composante inflammatoire rencontrées (sensibilité : 0,81 ; IC 95 % : 0,71-0,88) et pourrait conduire en parallèle à suspecter à tort ce type de pathologie chez 30 voire 50 % des sujets indemnes testés (spécificité : 0,72 ; IC 95 % : 0,46-0,88) ; aucune méta-analyse n'a pu être menée en population pédiatrique par manque d'essais, les résultats ponctuels disponibles ne permettant pas d'écartier que la calprotectine puisse omettre dans cette population 20 à 40 % des « malades » et puisse conduire en parallèle à suspecter à tort une pathologie organique

¹⁴ Le Collège de la Médecine Générale a décliné toute participation estimant que l'évaluation de l'intérêt du dosage de calprotectine était complexe et relevait uniquement des spécialités concernées (cf. note de cadrage (1)).

¹⁵ Logiciel R v3.4.1, module *mada*, modèle à effet aléatoire.

¹⁶ Stratégies comparées : (pratiques en cours) vs (pratiques en cours complétées par un dosage de calprotectine).

inflammatoire chez 10 à 40 % des sujets pédiatriques indemnes testés (seuil 50 µg/g, 1 essai, n=36 ; 100 µg/g, 2 essais, n=242).

- ▶ de telles estimations ne permettent pas en définitive de percevoir la calprotectine comme un test parfait à quasi-parfait auquel cas il eut été possible de présumer, malgré l'absence de preuve directe allant dans ce sens, que la calprotectine puisse le plus souvent rattraper la minorité de pathologies organiques qui pourraient être actuellement omises par le couple examen clinique-dosage de CRP ;
 - ▶ cette incertitude se trouve en outre accentuée par l'absence actuelle de consensus professionnel en France autour des niveaux minimaux de sensibilité et de spécificité qu'il convient d'exiger du dosage de calprotectine¹⁷ ; une telle référence aurait en effet pu permettre de porter un jugement éclairé sur les estimations actuellement disponibles.
- **Les recommandations professionnelles françaises et européennes analysées (n=39) ne permettent pas de lever ces incertitudes** (14) ; seules certaines d'entre elles ont en effet ponctuellement évoqué le dosage de calprotectine comme une option possible du diagnostic étiologique ciblé par ce rapport sans toutefois préciser en population adulte, sa place et son interaction avec les nombreux examens déjà utilisés et sans quantifier son intérêt diagnostique¹⁸ ni clarifier ses conditions de réalisation (technique et seuil de dosage notamment) ou son impact sur les pratiques endoscopiques ; dans l'une de ses dernières recommandations générales de 2019, l'ECCO a notamment souligné qu'il n'existait pas de « seuil exact » de calprotectine pour distinguer les MICI des troubles fonctionnels.
 - Trois **évaluations technologiques**¹⁹ publiées en 2013-2014 et fédérées par celle du NICE ont initialement fait le choix d'une validation conditionnelle²⁰ du dosage de calprotectine comme une option possible du bilan biologique, assortissant toutefois cette validation d'une large attente de recherche clinique n'ayant pas depuis été satisfaite (le NICE n'a notamment pas pu recommander de seuil d'interprétation à l'échelle nationale) ; à l'inverse, huit évaluations publiées plus récemment en 2017-2018 (Australie (MSAC), USA) se sont prononcées en défaveur de la prise en charge de ce dosage le considérant comme étant encore en recherche clinique (estimations diagnostiques jugées biaisées et hautement variables par le MSAC, efficacité clinique et impact sur les prises en charges jugés non démontrés, risque élevé de mésusage, absence de démonstration de la surprescription d'endoscopies).
 - Les **conseils nationaux professionnels (CNP) consultés** ont souligné l'absence d'étude d'ampleur significative pour répondre aux questions de ce rapport en population adulte et le besoin d'étude à grande échelle en pédiatrie ; l'expérience du dosage de calprotectine serait concentrée en France autour d'un nombre limité de centres experts ce qui pourrait expliquer l'absence actuelle de consensus établi autour des conditions de réalisation à prévoir ainsi qu'autour des sensibilité/spécificité minimales à exiger de ce dosage ; dans ce contexte, les CNP consultés ont fait état de positions divergentes au sujet de la technique de dosage à privilégier pour la pratique ; s'ils ont tous préconisé d'adjoindre une zone grise au seuil de positivité pris en compte afin de limiter ainsi les erreurs de classement en répétant tout dosage initialement douteux (et tout dosage positif pour les sujets pédiatriques), les CNP interrogés n'ont néanmoins pas proposé à cet effet les mêmes étendues de zone grise ; aucune étude n'a en outre évalué l'efficacité diagnostique de cette zone grise ni défini la proportion de répétitions de dosages qu'elle pourrait induire ; au final, ces CNP ont variablement jugé le niveau de maturité du dosage de calprotectine : pour les sujets adultes, ils ont en effet jugé ce dosage validé et indiqué en vue de sa prescription en consultation spécialisée de gastro-entérologie alors que sa prescription en médecine générale a fait l'objet de divergences (risque de mésusage évoqué par le CNPHGE) ; en pédiatrie, le CNPP a considéré que ce dosage n'était pas encore validé par manque de données (acte en « zone grise ») alors que le CNPHGE et le CNP de BM l'ont jugé validé dans cette circonstance.

¹⁷ En d'autres termes, à partir de quelle sensibilité/spécificité peut-on valider l'intérêt du dosage de calprotectine ?

¹⁸ Aucune recommandation ne s'est appuyée sur une méta-analyse actualisée des performances de calprotectine.

¹⁹ Evaluations issues du NICE (UK), du SBU (Suède) et de l'INESSS (Canada).

²⁰ Conditions formulées : mise en place locale i) d'un dispositif d'assurance qualité et ii) d'un algorithme décisionnel.

- Deux **associations de patients** (AFA, APSSII) ont été consultées dans le cadre de cette évaluation afin de préciser (i) les données de pratique dont ils ont connaissance, (ii) les informations dont disposent les patients au sujet du dosage de calprotectine et (iii) leurs attentes à ce sujet en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques. Ces associations ont indiqué dans ce cadre qu'à leur connaissance : le volume de dosages réalisés à la charge des patients hors des établissements n'est pas établi à l'échelon national ; « *la CRP est l'examen de routine en initial comme en suivi* » ; une majorité des patients ne rencontrent pas de difficultés pratiques de prélèvement si ce n'est 10 % des réponders d'une enquête diligentée par l'AFA (n=245/8461 membres) qui ont fait état de l'inadéquation du matériel de prélèvement et de transport qui leur est distribué et de la contrainte que représente l'acheminement à l'hôpital du prélèvement réalisé ; ces associations n'ont en outre pas connaissance de demande de répétition de dosage qui serait faite en pratique en raison d'un résultat initial douteux car en « *zone grise* ». AFA et APSSII ont par ailleurs indiqué être rarement sollicitées au sujet du dosage de calprotectine (≈ 20 questions/an pour l'AFA), ce dosage ayant initié de rares discussions sur les forums de ces associations (1-2 pour mille discussions recensées). AFA et APSSII ont considéré que les patients ne sont pas informés en pratique de la fréquence et des conséquences des erreurs diagnostiques associées au dosage de calprotectine ainsi que des questionnements persistant autour du seuil et de la technique de dosage à privilégier, ces deux associations étant elles-mêmes en méconnaissance de ces données. Interrogées sur la justification faite auprès des patients d'un recours à un dosage de calprotectine dans le cadre du diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques, l'AFA a fait état de « *discours professionnels discordants* » à ce sujet, l'APSSII mentionnant de son côté que ce dosage serait *a priori* proposé en premier lieu à des sujets présentant « *des diarrhées avec altération importante de la qualité de vie et une mauvaise réponse aux traitements classiques avant une coloscopie* » et « *plus rarement* » à des sujets pour qui il persiste un doute après une endoscopie initiale incomplète²¹ et pour qui se pose la question de refaire ou non des examens ce qui pourrait représenter dans l'ensemble 10 % des diagnostics initiaux de syndrome de l'intestin irritable. L'attente principale des patients dans ce contexte serait d'aboutir à un diagnostic étiologique de leurs troubles digestifs chroniques le plus rapide et le plus fiable possible ainsi que d'élargir la prise en charge du dosage de calprotectine à la médecine de ville pour que ce dosage ne soit plus à leur charge dans ce cas de figure.

► Conclusions

L'analyse des données objectives et des opinions externes publiées²² tout autant que la consultation des parties prenantes concernées n'ont pas permis de dégager à l'issue de ce rapport de jugement consensuel autour de l'intérêt du dosage de calprotectine fécale pour le diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques. Les multiples incertitudes²³ qui demeurent liées à ce dosage se sont au contraire révélé source de divergences répétées d'opinion qui sont apparues :

- ▶ dans les évaluations technologiques publiées qui s'étaient initialement prononcées en faveur d'une validation précoce du dosage de calprotectine avant de conduire plus récemment avec un recul plus important et de nouvelles données à des avis au contraire défavorables ;
- ▶ dans les recommandations européennes successives, tantôt générales, tantôt spécifiques d'une MICI qui ont pour certaines proposé le dosage de calprotectine comme une option et qui n'ont pour d'autres pas inclus ce dosage dans leurs recommandations voire ont souligné à ce sujet et dans leur argumentaire des limites apparaissant majeures²⁴ ;
- ▶ dans les observations préliminaires de pratique publiées à l'étranger qui tendent à montrer que la calprotectine pourrait avoir un impact très inconstant sur les décisions de référer à une endoscopie ou à une consultation spécialisée de gastro-entérologie ;

²¹ Pas de biopsies réalisées ou absence d'exploration de l'intestin grêle.

²² Recommandations de bonne pratique ; évaluations de technologie de santé.

²³ Place dans la stratégie, technique de dosage à privilégier, niveau d'intérêt diagnostique, impact décisionnel ?

²⁴ Absence notamment soulignée de « seuil exact » pour pouvoir distinguer les MICI des troubles fonctionnels (limite soulignée notamment dans les dernières recommandations générales émises en 2019 par l'ECCO, cf. annexe 10).

- entre les CNP consultés comme parties prenantes durant cette évaluation et qui font fait état de points de vue différents tant au sujet du seuil et de sa zone grise, qu'au sujet de la technique de dosage à envisager et au sujet du degré de validation de la calprotectine pour la pratique, la standardisation de cette technique étant par ailleurs présentée comme n'étant actuellement pas encore « *acquise* ».

Face à cette incertitude persistante et pour répondre à l'attente des patients et des praticiens de voir réduire autant que possible l'invasivité des pratiques actuelles de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques, il paraît nécessaire que soit développée en France une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale afin de préciser :

- l'état des pratiques en vigueur (*i.e.*, diagnostic de situation)²⁵ ;
- l'acceptabilité effective de ce dosage et ses causes éventuelles de refus ;
- l'intérêt diagnostique d'un dosage de calprotectine prescrit dans une indication explicite²⁶, selon des conditions techniques reproductibles²⁷ et exprimé en faisant sens pour la pratique²⁸, la calprotectine devant en particulier être évaluée non comme un test isolé mais comme un test venant compléter la stratégie diagnostique actuelle ;
- l'impact décisionnel²⁹ de ce dosage sur le volume d'endoscopies mise en œuvre en précisant en particulier si ce dosage permet d'éviter les explorations endoscopiques ou permet uniquement d'y surseoir (circonstance qualifiée de « *revolving door effect* » par les anglo-saxons ; une endoscopie initialement écartée pourrait en effet finir par être mise en œuvre notamment lors de troubles fonctionnels faisant l'objet d'une évolution clinique ou d'une réponse thérapeutique jugée insatisfaisante).

► Avis de la HAS

Le collège de la HAS souligne que ni ce rapport, ni les parties prenantes consultées n'ont identifié d'étude ou de donnée de pratique qui réponde directement aux deux questions d'évaluation soulevées par ce rapport ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette analyse et pour la pratique française :

- quelle part des pathologies organiques inflammatoires fait actuellement l'objet d'un retard au diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP ;
- quelle part des pathologies organiques inflammatoires omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si ce test venait à compléter les démarches diagnostiques actuelles (Qa) ;
- quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre lors de troubles fonctionnels si sa prescription venait à être étendue (Qb) ;
- plus largement, l'acceptabilité (Qb) et la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.

Les essais identifiés, tous conduits à l'étranger, ne se sont pas placés dans la logique du questionnement des professionnels français qui ont sollicité cette évaluation

²⁵ Notamment : leviers des prescriptions actuelles d'endoscopie ? Proportion de pathologies organiques inflammatoires faisant l'objet d'un retard au diagnostic imputable à un défaut de sensibilité de l'examen clinique et du dosage de CRP ? Proportion de sujets présentant des troubles fonctionnels faisant l'objet d'une endoscopie initiale ?

²⁶ Notamment : antériorité et signes cliniques admis ; profil épidémiologique-clinique précis (entre autres : adultes de moins de 50 ans vs sujets pédiatriques) ; exclusion des sujets présentant un signe d'alarme et une CRP élevée ; ...

²⁷ Notamment : technique de dosage, trousse, type d'anticorps, gamme mesurable, technique d'échantillonnage, dilutions éventuelles, seuil et zone grise fixés *a priori*, ...

²⁸ Notamment : classement des dosages en distinguant les pathologies organiques à composante inflammatoire des autres ; quantification de la part des pathologies organiques omises qui sont rattrapées par le dosage de calprotectine et définition de leur nature ; quantification de la fréquence des faux positifs éventuels observés.

²⁹ Part notamment des dosages positifs/négatifs donnant lieu à d'autres examens en particulier endoscopiques.

Le Collège de la HAS a donc constaté l'orthogonalité entre les éléments rappelés ci-dessus et la position des professionnels de santé considérant comme indispensable le recours au dosage de la calprotectine fécale, test non invasif permettant de réduire les endoscopie diagnostiques invasives non pertinentes dans cette indication.

Le Collège considère donc que la pratique professionnelle apparaît ici en avance de phase par rapport à la littérature publiée et que le dosage de la calprotectine fécale présente un bénéfice dans l'indication évaluée.

Toutefois, le Collège, constatant le manque actuel de données comparatives probantes pour clairement démontrer ce bénéfice, souligne la nécessité de réaliser en France d'ici 3 ans une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale (cf. modalités décrites ci-dessus).

Sommaire

1. Contexte	12
1.1 Problématique et enjeux soulevés par les demandeurs	12
1.2 Contraintes d'évaluation	13
2. Méthode.....	14
3. Résultats en population adulte	16
3.1 Intérêt diagnostique (Qa).....	16
3.2 Acceptabilité et impact organisationnel (Qb)	31
3.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	35
4. Résultats en population pédiatrique	40
4.1 Intérêt diagnostique (Qa).....	40
4.2 Acceptabilité et impact organisationnel (Qb)	47
4.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	48
Conclusions	51
Annexes.....	54
Références	158
Fiche descriptive.....	175

1. Contexte

1.1 Problématique et enjeux soulevés par les demandeurs

Les symptômes digestifs chroniques dominés par une douleur abdominale et par des troubles du transit connaissent des causes organiques (MICI, cancer, colite microscopique,...) et des causes fonctionnelles (SII) qui sont parfois difficiles à distinguer à l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique. A l'inverse, l'endoscopie permet cette distinction et constitue de ce fait l'examen de référence pour affirmer/infirmier l'organocité des symptômes observés (15-17). Cette exploration endoscopique ne peut néanmoins pas être systématique : ses contraintes³⁰ et ses risques³¹ pourraient en effet limiter son acceptabilité, sa soutenabilité organisationnelle et financière et pourraient surpasser ses bénéfices lors de faible risque d'atteinte organique. Le praticien doit dès lors systématiquement mettre en balance le risque supposé de pathologie organique du patient examiné avec le risque sécuritaire rare mais non nul d'un recours à l'endoscopie. Les professionnels souhaitent à ce titre limiter autant que possible le recours à l'endoscopie lors de troubles fonctionnels (pathologie par essence sans anomalie morphologique) ; ils veillent pour autant à ce que cette orientation n'induisse pas indirectement de défaut ou retard d'exploration lors d'atteintes organiques, cette éventualité risquant d'aggraver les délais de diagnostic qui sont déjà potentiellement longs notamment lors de MICI³².

Partant de ces observations, les professionnels proposent de faire évoluer les démarches de diagnostic étiologique actuellement menées en médecine générale et en gastro-entérologie en les complétant par un dosage de calprotectine ; celui-ci pourrait être prescrit en troisième ligne auprès de sujets ne présentant ni signe clinique d'alarme³³ (examen clinique de 1^{ère} ligne), ni augmentation de protéine C réactive (CRP ; bilan biologique de 2^{nde} ligne, cf. figure 1, p5) (1). Dans ce schéma, un dosage normal (« négatif ») de calprotectine pourrait conduire à exclure toute hypothèse résiduelle de pathologie organique inflammatoire permettant ainsi de conclure à l'existence de troubles fonctionnels sans avoir eu besoin de recourir à une endoscopie. Le dosage de calprotectine pourrait ainsi améliorer le tri des indications d'endoscopie en rattrapant les pathologies organiques inflammatoires parfois omises par l'examen clinique et par un dosage de CRP faussement négatifs (enjeu médical principal à évaluer, Qa) mais aussi en réduisant éventuellement la fréquence de recours à l'endoscopie lors de troubles fonctionnels (enjeu secondaire organisationnel à évaluer, Qb).

Ce positionnement et ce double enjeu soulevé par les professionnels exercent des exigences distinctes sur les capacités diagnostiques du dosage de calprotectine : *i*) le rattrapage des pathologies organiques actuellement omises exige en effet que la calprotectine dispose d'une sensibilité optimale³⁴ (cf. figure 1, p5) ; *ii*) parallèlement, la réduction du recours à l'endoscopie en présence de troubles fonctionnels exige que la calprotectine dispose d'une spécificité optimale, non pour corriger des erreurs actuelles (son positionnement ne le permet pas³⁵) mais uniquement pour éviter d'en induire par elle-même (faux positif de calprotectine) ; ces larges attentes des professionnels font donc peser une exigence globale élevée sur les capacités diagnostiques du dosage de calprotectine.

³⁰ Préparation, anesthésie générale, arrêt de travail, programmation, mobilisation d'une équipe médicale, coût...

³¹ Perforation, 1-20 ‰ ; hémorragie, 2-30 ‰ ; complication cardiovasculaire, 0,6-1 ‰ ; risque infectieux et septicémie, 40 ‰ ; létalité : 0,2 ‰ ; douleur ou saignement après exploration, 20-50 ‰ (18).

³² Des délais médians de quatre à neuf mois de diagnostic initial sont évoqués par les professionnels (1).

³³ Signes d'alarme : sujets > 50 ans, sang dans les selles, signes d'anémie, symptômes nocturnes, amaigrissement inexplicable, examen clinique anormal, modification récente des symptômes.

³⁴ Cette aptitude conditionne la capacité de calprotectine à améliorer la VPN des démarches actuelles.

³⁵ Les professionnels ne souhaitent pas prescrire de dosage de calprotectine chez les sujets présentant un dosage augmenté de protéine C réactive (CRP) pour vérifier s'il s'agit d'un vrai ou faux positif de CRP (1).

1.2 Contraintes d'évaluation

► Un dosage à appliquer auprès de sujets le plus souvent sans pathologie organique

Le schéma de prescription envisagé par les professionnels destine le dosage de calprotectine à des sujets présentant une probabilité résiduelle de pathologie organique à composante inflammatoire qu'ils qualifient de « très faible³⁶ ». Les sujets cibles de ce dosage correspondront en effet à des sujets sans signe clinique d'alarme et sans augmentation de CRP (figure 1) ; il s'agira ainsi d'individus de moins de 50 ans³⁷ sans anomalie à l'examen clinique. Jusqu'à 90 % des sujets³⁸ présentant une MICI³⁹ pourraient ainsi en théorie avoir été orientés vers une endoscopie avant d'envisager tout recours à un dosage de calprotectine. Les professionnels ne disposent néanmoins pas des données épidémiologiques⁴⁰ permettant d'estimer plus largement le taux de prévalence de l'ensemble des pathologies organiques à composante inflammatoire qu'il convient d'associer aux sujets présentant des troubles digestifs chroniques sans signe d'alarme ni augmentation de CRP (*i.e.*, probabilité pré-dosage de calprotectine fécale). Il s'agit là d'une limite contextuelle principale de l'évaluation à mener. A défaut, la HAS doit évaluer l'intérêt de la calprotectine sous la contrainte de deux hypothèses émises à partir des données analysées durant la phase de cadrage de ce sujet (1) : *i*) la première de ces hypothèses considère que la probabilité pré-dosage de pathologie organique à composante inflammatoire est minimale en médecine générale (probabilité pré-dosage cible < 0,1) (*cf.* note de cadrage (1)) ; *ii*) la seconde hypothèse conduit à estimer que cette probabilité sera potentiellement plus élevée et plus incertaine chez les sujets examinés en consultation spécialisée de gastro-entérologie (probabilité pré-dosage cible : 0,1-0,3). **L'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine est donc estimé dans ce rapport en partant d'une hypothèse de probabilité pré-dosage de pathologies organiques cible toujours inférieure à 0,3 ; cette valeur seuil surestime vraisemblablement la réalité.**

► Un impact théorique inconnu sur les pratiques endoscopiques

Il n'est pas possible de prévoir l'impact théorique que pourrait avoir le dosage de calprotectine sur les pratiques endoscopiques en vigueur. Le volume d'endoscopies actuellement prescrites en contexte de pathologie fonctionnelle n'est en effet pas connu, ce qui ne permet donc pas de prévoir la portée maximale que pourrait avoir le dosage de calprotectine sur les pratiques en cours (1). Le positionnement du dosage de calprotectine envisagé par les professionnels pourrait par ailleurs augmenter et non diminuer ce volume d'endoscopies puisque la calprotectine devra non pas corriger les éventuels faux positifs du couple examen clinique - dosage de CRP mais elle devra au contraire pallier ses éventuels faux négatifs pour réorienter le cas échéant vers une endoscopie tout sujet présentant une concentration en calprotectine augmentée ; si les professionnels pressentent que ce volume supplémentaire d'endoscopies devrait être limité⁴¹ (1), il n'existe pour autant aucune estimation de sa portée potentielle en pratique française. **A défaut donc d'estimation théorique de l'impact que pourrait avoir le dosage de calprotectine sur les pratiques endoscopiques en vigueur, il devient indispensable de rechercher des faits l'ayant directement évalué. Tel est l'objectif de la seconde question traitée dans ce rapport (Qb).**

³⁶ Qualificatif utilisé par le CNP-HGE lors de sa consultation durant l'étape de cadrage (1).

³⁷ Au-delà de 50 ans, le risque de cancer colorectal est jugé suffisant en présence de signe d'alarme pour motiver directement une exploration endoscopique (figure 1).

³⁸ Hypothèses : 60 % des MICI se présentent en France sous forme de maladie de Crohn (19) ; 50 % des maladies de Crohn et 90 % des rectocolites hémorragiques s'accompagnent de signe d'alarme (les évacuations fécales sanglantes accompagnent en effet 90 % des rectocolites hémorragiques et 40 à 50 % des cas de maladie de Crohn (1, 20)) ; 30 % des maladies de Crohn et 50 % des rectocolites hémorragiques pourraient ne pas être associées à une augmentation de CRP (1).

³⁹ Principale pathologie organique à composante inflammatoire suspectée dans ce contexte épidémioclinique.

⁴⁰ Les parties prenantes professionnelles ont été interrogées à ce sujet lors du cadrage (1).

⁴¹ Cette augmentation pourrait n'être que limitée si l'on considère comme l'ont rappelé les professionnels consultés durant le cadrage qu'il existe un facteur proche de 100 entre la prévalence des troubles fonctionnels et celle des MICI.

2. Méthode

Ce rapport applique la méthode d'évaluation des actes professionnels de la HAS⁴² : il associe par conséquent une recherche systématique étendue et une analyse de la littérature médicale à un recueil de la position argumentée des parties prenantes concernées. Cette évaluation diagnostique de la HAS s'est également conformée aux principaux standards méthodologiques en vigueur qui ont été définis au niveau international par les groupes *Cochrane*, *Eunetha*, *PRISMA-DTA* et *QUADAS 2* (annexe 1)(21-27).

2.1 Indication et questionnement à évaluer

■ **Indication à évaluer (Q1)** : diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques survenant en priorité sans signe d'alarme ni CRP élevée et dominés par une douleur abdominale et des troubles du transit en premier lieu diarrhéiques.

■ La **problématique** associée par les professionnels à cette première indication (1) nécessite d'évaluer les **deux questions suivantes** :

- question médicale principale (Qa) : *le dosage de calprotectine fécale permet-il de rattraper les pathologies organiques à composante inflammatoire qui n'ont pas été préalablement détectées par l'examen clinique et par un dosage de protéine C réactive ?*
- question organisationnelle secondaire (Qb) : *le recours au dosage de calprotectine a-t-il démontré, idéalement en pratique française, son aptitude à réduire la fréquence de recours à l'endoscopie chez les sujets présentant un syndrome de l'intestin irritable ?*

2.2 Recherche et analyse des données objectives publiées

► Recherche systématique et sélection bibliographique

Cette évaluation s'est appuyée sur une recherche bibliographique systématique et étendue (2000-2019) conduites à partir de bases bibliographiques usuelles (*Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, *Clinical Trials*, annexe 2) et à partir de nombreux sites internet (organismes et congrès professionnels⁴³, agences d'évaluation, annexe 2). Sur cette base et conformément au cadrage réalisé (1), **l'évaluation de l'intérêt diagnostique de la calprotectine (Qa)** a conduit à rechercher les essais diagnostiques prospectifs s'étant appuyés sur un seuil de positivité de calprotectine indépendants des résultats observés et ayant sélectionné des sujets consultant pour des troubles digestifs chroniques dont l'origine organique ou fonctionnelle, initialement inconnue, n'a été définie qu'à l'issue d'une coloscopie de référence (annexe 3). **L'évaluation de l'impact organisationnel de calprotectine (Qb)** a conduit quant à elle à rechercher en priorité les essais comparatifs de stratégies diagnostiques (pratiques en cours vs pratiques en cours complétées par un dosage de calprotectine ; annexe 3).

► Critères d'évaluation

Conformément au cadrage réalisé (1), **l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)** a été évalué dans ce rapport au travers de sa sensibilité/spécificité pour identifier chez les sujets consultant pour des troubles digestifs chroniques ceux qui présentent une pathologie organique à composante inflammatoire⁴⁴ (annexe 4). Ces estimations ont distingué les sujets adultes et pédiatriques ainsi que le seuil de positivité de calprotectine pris en compte ; les estimations principales de ce

⁴² https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf

⁴³ Congrès : *ECCO 2018 (Europe)* ; *DDW 2018 (Monde)* ; *JFHOD 2015-2018 (France)* ; *BSG 2015-2018 (UK)*.

⁴⁴ Les essais publiés doivent pour ce faire avoir classé les dosages de calprotectine réalisés en distinguant les sujets présentant une pathologie organique à composante inflammatoire (« malades » permettant d'estimer la sensibilité) de ceux n'en présentant pas (« non malades » permettant d'estimer la spécificité de calprotectine).

rapport ont ainsi été produites à partir d'une méthode de méta-analyse par régression bivariée⁴⁵ d'essais jugés à risque faible ou incertain de biais⁴⁶ et ayant interprété les dosages de calprotectine mis en œuvre selon un seuil de 50 µg/g (seuil justifié dans la note de cadrage) ; des analyses secondaires de sensibilité ou en sous-groupe ont également été planifiées afin d'explorer par méta-analyse l'influence que pourraient avoir certains facteurs médicaux, techniques et méthodologiques sur les estimations principales préalablement produites⁴⁷ (annexe 4).

Le cadrage de ce sujet a également prévu d'évaluer l'**intérêt organisationnel du dosage de calprotectine (Qb)** en premier lieu au travers de son impact sur le volume d'endoscopies mises en œuvre ; ce cadrage a en outre prévu d'évaluer l'**acceptabilité** du dosage de calprotectine dans le contexte de cette première question (annexe 4).

2.3 Recueil et analyse d'opinions externes

- **Opinions externes publiées** (annexes 2 et 10) : les avis d'agences nationales étrangères d'évaluation et les recommandations de bonnes pratiques émises par les organismes professionnels français et européens (ECCO, ESPGHAM) de gastro-entérologie ont été recherchés et le cas échéant analysés.
- **Consultations externes conduites par la HAS** (annexe 11) :
 - les données objectives de ce rapport ont été complétées en recueillant l'opinion des parties prenantes professionnelles françaises concernées⁴⁸ (Conseil National Professionnel d'Hépatogastro-Entérologie (CNPHEGE) ; Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP) ; Conseil National Professionnel de Biologie Médicale (CNP-BM)) ;
 - deux associations de patients ont été également interrogées dans ce cadre (Association François Aupetit (AFA) représentant les sujets présentant une MICI ; Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII)).

2.4 Validation du rapport et formulation d'un avis de la HAS

L'ensemble des opinions externes réunies ont été mises en sens avec les données objectives analysées afin de constituer ce rapport d'évaluation qui a été examiné par la **CNEDiMTS** puis validé par le **Collège de la HAS**. Ce dernier a *in fine* formulé un avis précisant le bien-fondé éventuel de l'inscription du dosage de calprotectine fécale à la NABM (avis consultatif transmis à la CNAM).

⁴⁵ Ce modèle à effet aléatoire prend en compte la corrélation négative pouvant exister entre sensibilités et spécificités ; logiciel R (v3.4.1), module *mada* ; analyse statistique et graphique d'hétérogénéité inter- et intra-essais réalisée à l'aide du logiciel *Review Manager v 5.3* de la collaboration *Cochrane*.

⁴⁶ Qualification établie après avoir analysé chaque essai inclus en regard des critères prévus par le *QUADAS-2* qui a été adapté au contexte de cette évaluation conformément aux recommandations en vigueur (27).

⁴⁷ Facteurs pris en compte en méta-analyses secondaires : essais à risque élevé de biais ; résultats publiés sans reclassement préalable des sujets présentant un adénome avancé ; autres seuils de dosage de calprotectine (sous réserve de disposer de plus de trois essais disponibles par seuil) ; distinction des techniques de dosage mises en œuvre.

⁴⁸ Le Collège de la Médecine Générale a décliné toute participation estimant que l'évaluation de l'intérêt du dosage de calprotectine était complexe et relevait uniquement des spécialités concernées (1).

3. Résultats en population adulte



Intérêt diagnostique (Qa)	
<i>méta-analyse des sensibilités/spécificités</i>	<i>p</i> 15
<i>influence du contexte épidémio-clinique attendu d'utilisation</i>	<i>p</i> 23
<i>opinions publiées</i>	<i>p</i> 26
Impact organisationnel (Qb)	
<i>acceptabilité du prélèvement fécal</i>	<i>p</i> 29
<i>impact décisionnel</i>	<i>p</i> 29
Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	<i>p</i> 33

3.1 Intérêt diagnostique (Qa)

3.1.1 Méta-analyse des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine

► Recherche et sélection bibliographique

En date de ce rapport, huit méta-analyses ont évalué pour tout ou partie l'intérêt du dosage de calprotectine dans le cadre du diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques présentés par des sujets adultes (28-35). Ces méta-analyses sont associées à trois limites principales (annexe 5) : *i)* elles reposent toutes sur des recherches bibliographiques caduques n'ayant pas tenu compte des deux à douze dernières années de publication ; *ii)* elles ont procédé à des sélections divergentes d'essais qu'elles ont fréquemment associés à un risque élevé de biais⁴⁹ sans le plus souvent adapter leur analyse en conséquence ; *iii)* elles ont enfin majoritairement amalgamé les résultats identifiés sans tenir compte des différences de seuil ou de classement dont ils étaient issus⁵⁰. Cette évaluation n'a par conséquent pas pu s'appuyer sur ces synthèses antérieures.

La HAS a mené dans ce contexte une nouvelle recherche bibliographique (2000-2019, figure 2 ; annexe 2). Cette recherche a permis de constater qu'une majorité des essais diagnostiques publiés correspondaient à des études préliminaires ayant notamment⁵¹ fixé leur seuil d'interprétation de calprotectine à partir des résultats observés afin d'optimiser ainsi les sensibilités/spécificités rapportées. Il est toutefois établi qu'une telle démarche exploratoire expose à un risque élevé de surestimation des performances diagnostiques du test concerné (24, 36) ; cette démarche démultiplie également les seuils envisagés limitant ainsi les possibilités d'émergence d'un seuil consensuel d'interprétation ; cette évaluation n'a ainsi pas tenu compte de ces études pilotes (annexe 5). Conformément aux critères prévus lors de la phase de cadrage en accord avec les professionnels consultés, ce rapport a ainsi sélectionné des essais dont les dosages de calprotectine ont été interprétés selon un seuil choisi indépendamment des résultats observés et dont le statut clinique des sujets, inconnu à l'inclusion, a été défini à l'issue d'une exploration endoscopique de référence (critères détaillés en annexe 3). Neuf essais diagnostiques⁵² répondant à ces critères ont ainsi été sélectionnés (figure 2). Les motifs de non inclusion des autres essais identifiés sont détaillés en annexe 5.

⁴⁹ La méta-analyse de van Rheenen *et al.* a notamment lié chaque essai analysé à un risque élevé de biais.

⁵⁰ *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* : "Estimating summary sensitivity and specificity by pooling studies which mix thresholds will produce an estimate that relates to some notional unspecified average of the thresholds that occur in the included studies, which is clinically unhelpful and must be avoided"; (24).

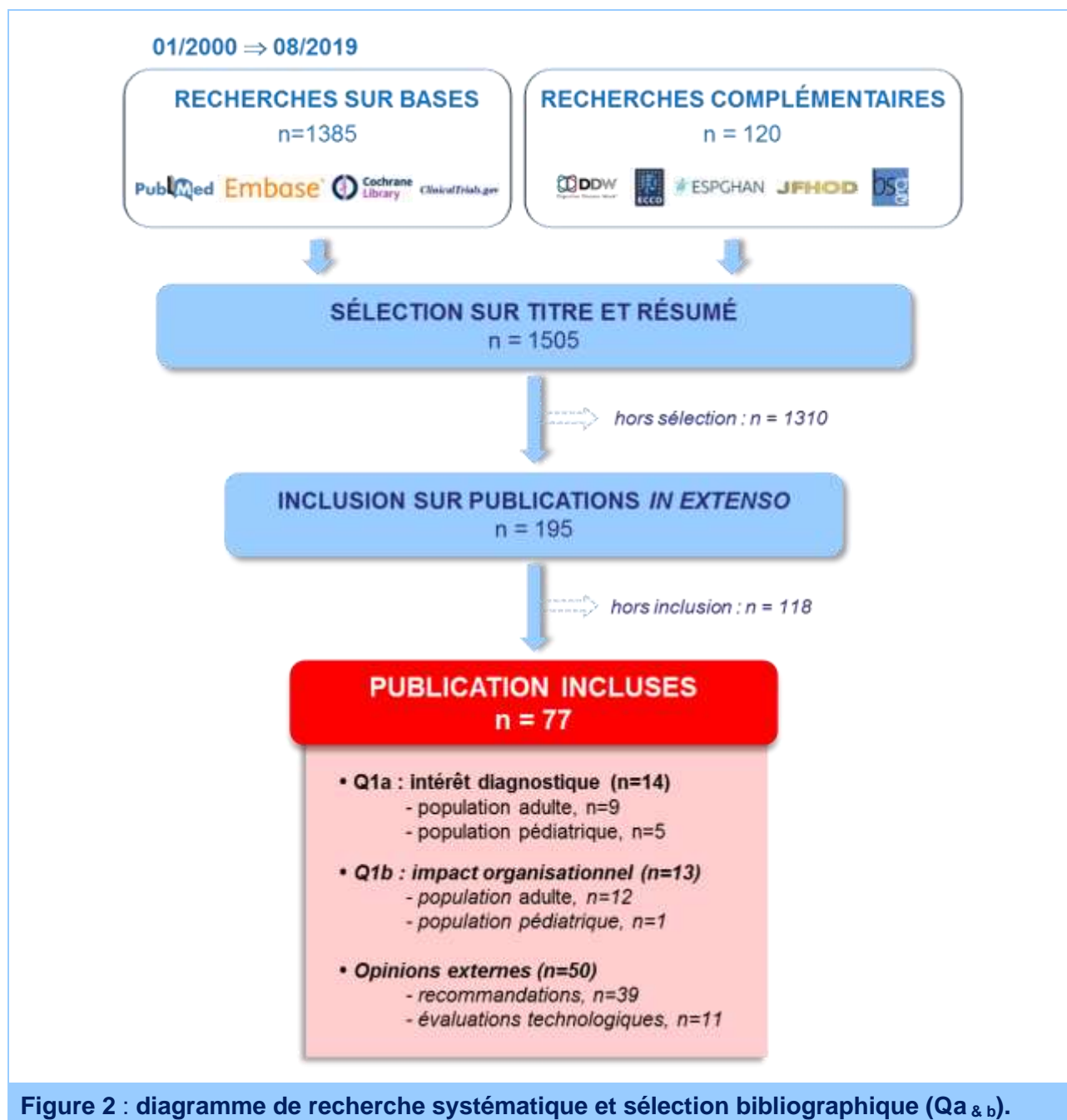
⁵¹ Autres limites : statut clinique des sujets testés établis avant inclusion ou non validé par une endoscopie systématique.

⁵² Neuf essais impliquant onze publications ; Elias *et al.* (2016, n=740) (37, 38) ; Wagner *et al.* (2016, n=62) (39) ; Mowat *et al.* (2016, n=726) (40) ; Caviglia *et al.* (2014, n=66) (41) ; Manz *et al.* (2012, n=405) (42, 43) ; El Badry *et al.* (2010, n=39) (44) ; Jeffery *et al.* (2009, n=105) (45) ; Otten *et al.* (2008, n=269) (46) ; Carroccio *et al.* (2003, n=70) (47).

► Risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés

Les essais sélectionnés ont tous été menés à l'étranger le plus souvent de façon monocentrique. Leur validité méthodologique a été analysée en adaptant la grille du QUADAS 2 au contexte du dosage de calprotectine (annexe 6). Cette analyse a ainsi conduit à associer six des neuf essais identifiés à un risque incertain de biais⁵³ (27) (n=2077, tableau 1). Ces six essais ont tous été analysés dans ce rapport. Les trois essais restants ont été associés à un risque élevé de biais (n=250 ; annexe 6) ; parmi eux figure l'essai de Carrocio *et al.* qui s'est appuyé sur une rectosigmoïdoscopie et non sur une coloscopie pour définir le statut clinique des sujets testés, cet essai ayant alors été pris en compte au travers d'une analyse secondaire de sensibilité (cf. p20)(47) ; le choix qui a consisté dans les deux derniers essais à exclure près de 20 % des sujets présentant une pathologie organique autre qu'une MICI ne permet par contre pas d'estimer la capacité de la calprotectine à diagnostiquer l'ensemble des sujets présentant une pathologie organique à composante inflammatoire ; ces deux essais de Caviglia *et al.* et d'Otten *et al.* ont par conséquent été exclus (41, 46).

⁵³ Analyse détaillée en annexe 6 ; Jeffery *et al.* : processus de sélection insuffisamment décrit ; Manz *et al.* : coloscopie inconstamment couplée à des analyses histologiques ; Mowat *et al.* : processus de sélection insuffisamment décrit ; Wagner *et al.* : interprétation en insu des examens incertaine ; Elias *et al.* : nature de l'exploration endoscopique mise en œuvre incomplètement décrite ; El Badry *et al.* : processus de sélection insuffisamment décrit, interprétation en insu des examens incertaine.



► Transposabilité médicale des estimations identifiées (annexe 7, tableau 1)

Les sujets inclus dans les essais analysés étaient tous référés en soins secondaires en vue de mener une endoscopie basse⁵⁴ visant à identifier la cause de symptômes digestifs évoluant depuis quelques semaines à quelques mois⁵⁵. Les sujets présentant à cette occasion un signe d'alarme ou un dosage anormal de CRP n'ont le plus souvent pas été exclus⁵⁶. La part effective de tels sujets n'a au demeurant été renseignée que par les deux essais les plus larges⁵⁷ qui ont associé le tiers à

⁵⁴ Manz *et al.* ont constitué deux groupes de sujets référés soit à une endoscopie basse soit à une endoscopie haute ; dans ce rapport et par souci de cohérence, seuls les résultats du groupe de sujets référés à une endoscopie basse ont été pris en compte (42).

⁵⁵ Symptômes évoluant depuis trois mois ou plus : El Badry *et al.* ; Jeffery *et al.* (annexe 7).

⁵⁶ Wagner *et al.* (n=62) et Carroccio *et al.* (n=70) ont exclu les sujets présentant une rectorragie franche (annexe 7).

⁵⁷ Elias *et al.* (n=740) ; Mowat *et al.* (n=726 ; annexe 7).

la moitié de leurs effectifs à de telles modifications. L'âge médian des effectifs d'une majorité des essais analysés excédait en outre 50 ans, ce seuil d'âge constituant un signe d'alarme (tableau 1). Il se pourrait donc au final que le contexte clinique des essais publiés puisse pour partie ne pas correspondre à celui qui intéresse les professionnels français et qui cible pour rappel les sujets de moins de 50 ans sans signe d'alarme ni augmentation de CRP (figure 1). Le questionnement restant alors en suspens implique d'apprécier si l'inclusion dans les essais publiés de sujets présentant un risque de pathologie organique potentiellement supérieur à celui prévu en pratique pourrait conduire à surestimer l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine⁵⁸. **La transposabilité médicale des estimations sélectionnées dans ce rapport a à ce titre été jugée incertaine.**

Les essais analysés ont relié les symptômes observés à des diagnostics variés impliquant une majorité de troubles fonctionnels ou de « muqueuse endoscopique normale » (% médian/essai ≈ 60 % ; tableau 1, annexe 7). Les MICI concernaient le plus souvent moins de 10 % des sujets de chaque essai. Les autres pathologies organiques évoquées sont très diverses et ont impliqué en moyenne un peu plus du quart des effectifs de chaque essai. Certaines pathologies mentionnées pour expliquer les symptômes observés questionnent la pertinence médicale d'une part des classements mis en œuvre en raison du caractère *a priori* asymptomatique des pathologies ainsi invoquées (notamment polype ou diverticulose⁵⁹ ; l'antériorité insuffisante des symptômes n'a-t-elle pas permis d'aboutir à un diagnostic de troubles fonctionnels ?). Cette diversité pourrait constituer au final autant un atout qu'un inconvénient potentiel : si elle permet en effet de refléter la diversité des situations attendues en pratique, elle pourrait pour autant compliquer l'évaluation de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en conduisant à des estimations hétérogènes.

Il a été prévu lors du cadrage de ce sujet d'estimer en priorité les performances de calprotectine auprès de sujets présentant un dosage normal de CRP, cette expression devant permettre de répondre directement au questionnement médical adressé par les professionnels français (cf. p11-12 ; annexe 4 (1)). Aucun des essais étrangers identifiés ne s'est toutefois inscrit dans cette perspective, les résultats de CRP des sujets testés n'étant le plus souvent pas décrits. Cette évaluation a donc été contrainte de se reposer sur une expression des performances de calprotectine qui a été formulée sans condition de résultat préalable normal de CRP. Cette contrainte est source d'incertitude : il n'est en effet pas possible de certifier que le niveau de performance diagnostique de calprotectine estimée dans ce rapport pourra être intégralement reproduit en pratique auprès de sujets présentant exclusivement un dosage normal de CRP (figure 1). Les performances de calprotectine et de CRP ne sont en effet pas indépendantes puisque ces deux substances constituent des marqueurs d'inflammation. L'inclusion dans les essais analysés d'une part de sujets présentant un dosage de CRP augmenté pourrait par conséquent avoir favorisé l'émergence de meilleures performances de calprotectine. **Les performances exprimées dans ce rapport pourraient donc surestimer pour partie celles qui seront associées en pratique auprès de sujets liés à un dosage normal de CRP.**

Les essais identifiés ont en outre centré leurs estimations sur la capacité de la calprotectine à identifier des pathologies organiques que leurs auteurs ont considérées comme « significatives » (tableau 1). Les pathologies à composante inflammatoire⁶⁰ ont été systématiquement considérées de la sorte (annexe 7). Les cancers colorectaux ponctuellement objectivés l'ont également été. De leur côté, Elias *et al.*, El Badry *et al.*, Mowat *et al.* et Manz *et al.* ont également considéré que les adénomes avancés⁶¹ constituaient des lésions significatives, classant alors les sujets concernés par ce type de lésion parmi ceux considérés comme « malades ». Cette orientation ne coïncide néanmoins pas avec le questionnement de cette évaluation qui cible l'intérêt de la calprotectine pour le diagnostic étiologique de sujets symptomatiques de moins de 50 ans. Le dépistage des polypes asymptomatiques constitue dès lors une préoccupation distincte qui implique en France les sujets de plus de 50 ans

⁵⁸ Walker *et al.* ont rapporté que dans leur série de patients la présence de signes d'alarme doublait la valeur prédictive positive observée de calprotectine (48).

⁵⁹ Proportion de sujets concernés très variable d'un essai à l'autre (0-39,2 % ; moyenne ≈ 10% ; cf. annexe 7, tableau 1).

⁶⁰ MICI, colites microscopiques, colites infectieuses, diverticulite.

⁶¹ S'agissant essentiellement dans ces essais d'adénomes supracentimétriques.

pour lesquels la calprotectine n'est pas présentée comme un marqueur d'intérêt. Il a par conséquent été décidé, lorsque les données disponibles le permettaient⁶², de corriger les estimations publiées en reclassant les sujets qualifiés de « malades » dans les essais *princeps* en raison d'un adénome pour les inclure dans la catégorie des sujets « non malades » pris en compte dans la méta-analyse de ce rapport (annexe 7). Une méta-analyse secondaire a alors été conduite pour apprécier l'impact potentiel de ce reclassement (cf. p20).

► Transposabilité technique des estimations identifiées (annexe 7, tableau 1)

Prélèvement fécal et dosage de la concentration en calprotectine

Trois essais regroupant près de 90 % des effectifs ont précisé que les prélèvements fécaux analysés avaient été acheminés au laboratoire de dosage sous 48 heures à température ambiante (Mowat *et al.*) ou à + 4 °C (Elias *et al.*, Manz *et al.* (37, 42)). Les prélèvements fécaux ont été congelés à - 20°C jusqu'au dosage qui s'est appuyé sur une technique *ELISA* dans tous les essais (tableau 1). Deux essais ont conjointement utilisé une seconde méthode de dosage pour chaque prélèvement (méthode immunochromatographique pour Elias *et al.* et seconde technique *ELISA* pour Manz *et al.*). Les dosages mis en œuvre ont impliqué trois trousseaux différents à savoir *EK-CAL*[®] (Bühlmann[®], anticorps monoclonal ; 3/7 essais), *Phical*[®] (Calpro AS[®], anticorps polyclonal ; 4/7 essais) et *Calprest*[®] (Eurospital AS[®], anticorps polyclonal ; 1/7 essais). Les concentrations mesurées ont été interprétées selon un seuil de positivité de 50 µg/g dans six des sept essais retenus ; un seuil de 100 µg/g a quant à lui été utilisé comme seuil unique par Wagner *et al.* et comme seuil secondaire par El Badry *et al.* et par Carroccio *et al.* (tableau 1). **Aucun essai n'a appliqué de zone grise d'interprétation.** Par ailleurs, Mowat *et al.* sont les seuls à avoir explicitement évoqué la question des échecs techniques⁶³ de dosage de calprotectine ; ils ont ainsi indiqué que 4,4 % des prélèvements fécaux reçus étaient « insuffisants ou inadaptés pour l'analyse » (*i.e.*, 46/1043) (40). Les formulations d'El Badry *et al.*, de Jeffery *et al.* et de Carroccio *et al.* laissent quant à elles supposer l'absence de survenue de tels échecs dans leurs séries de faible effectif (*n*=39 à 105, tableau 1) (44, 45, 47).

Exploration endoscopique de référence

Les explorations endoscopiques mises en œuvre ont été trop insuffisamment décrites⁶⁴ dans les essais analysés pour pouvoir en apprécier la transposabilité technique.

⁶² Ce reclassement n'a pas été possible pour l'essai d'Elias *et al.* en raison d'un manque de précisions publiées (ces auteurs indiquent néanmoins dans la discussion publiée que ce reclassement n'induit pas de modification significative (« *data not shown* »)) ; dans l'essai d'El Badry *et al.*, 2 sujets présentant un « polype » classés initialement en vrais positifs ont été reclassés en faux positifs ; dans l'essai de Mowat *et al.*, 24 et 17 sujets classés en vrais positifs et faux négatifs ont été reclassés en 24 faux positifs et 17 vrais négatifs ; dans l'étude de Manz *et al.*, 42 adénomes ont été reclassés en 32 faux positifs et 10 vrais négatifs, tenant compte de la distribution de calprotectine dans ce sous-groupe associé à une concentration supérieure à 55 µg/g pour les ¼ des sujets.

⁶³ Critère secondaire d'évaluation prévu lors du cadrage de ce sujet, annexe 4.

⁶⁴ Ne sont ainsi pas décrits (annexe 7, tableau 1) : le pourcentage d'iléo-coloscopies effectives (6/7 essais) ; le pourcentage d'endoscopie incomplète (5/7 essais) ; le type et la qualité de préparation colique mise en œuvre (7/7 essais) ; les modalités anesthésiques d'exploration (7/7 essais) ; le nombre de sites de biopsie et de biopsies par site (7/7 essais).

Tableau 1. Principales caractéristiques des essais diagnostiques menés en population adulte et sélectionnés dans ce rapport.

	Elias et al.	Wagner et al.	Mowat et al.	Manz et al.	El Badry et al.	Jeffery et al.	Carroc- cio et al.
	(37)	(39)	(40)	(42)	(44)	(45)	(47)
Effectif analysé (n=)	740	62	726	361-405	39	105	70
Niveau de risque de biais associé (QUADAS 2)	incertain	incertain	incertain	incertain	incertain	incertain	élevé
Motifs d'inclusion							
formulation principale		sujets symptomatiques référés pour une endoscopie digestive					
signes clinique d'alarme exclus	aucun	rectorragie	aucun	aucun	aucun	aucun	rectorragie
Caractères épidémio-cliniques décrits							
âge moyen/médian (en années)	- / 61	57 / -	- / 64	- / 63	34-40 / -	- / 45	- / 35
sexe masculin (%)	45	28	45	44	51	41	43
dosage anormal de protéine C réactive / rectorragie (%)	9,4 / 43,6	nr / nr	nr / 34,2	nr / nr	nr / nr	nr / nr	23 / nr
Diagnostics finaux							
MICI (%)	4,6	6,4	4,5	6,4	23	9,5	13
troubles fonctionnels (ou « muqueuse endoscopique normale » ; %)	nr	72,6	33,2	64,6	51	86,5	57
autre pathologies organiques (%)	nr	21	62,3	29	26	4	30
<i>dont colite microscopique (%)</i>	-	21	-	1,2	-	1	3
<i>dont intolérance alimentaire (%)</i>	-	-	-	-	-	1	17
<i>dont cancer ou adénome (%)</i>	10,6	-	17,7	14,4	13	1	4
<i>dont pathologie diverticulaire (%)</i>	2,2	-	25,2	3,2	13	1	6
Dosage de calprotectine							
technique	ELISA/IC	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
trousse principale	EK-CAL®	PhiCal®	EK-CAL®	EK-CAL®	PhiCal®	PhiCal®	Calprest®
trousse secondaire	Quantum blue®	-	-	PhiCal®	-	-	-
seuil principal/secondaire de positivité (µg/g)	50 / -	100 / -	50 / 200	50 / 22	50 / 100	50 / -	50 / 100
échecs techniques (%)	nr	nr	4,4	nr	0	0	0

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale / nr : non renseigné / * : valeur moyenne et non médiane / ** : concentration médiane de tous les sujets / [†] : valeur médiane calculée chez les sujets présentant une MICI / IC : dosage immunochromatographique.

► Résultats de méta-analyse

Analyse principale

La **méta-analyse principale** des performances diagnostiques de calprotectine s'appuie dans ce rapport sur **cinq essais à risque incertain de biais**⁶⁵ (Elias *et al.*, Mowat *et al.*, Manz *et al.*⁶⁶, El Badry *et al.* et Jeffery *et al.*) (37, 40, 42) (44, 45). Cette analyse estime les capacités de méthodes ELISA⁶⁷ à identifier les pathologies organiques à composante inflammatoire rencontrées auprès de sujets adultes symptomatiques (n=2015) en interprétant les concentrations de calprotectine mesurées **selon un seuil de 50 µg/g** sans zone grise associée (figures 3 et 4, tableau 2 ; méta-analyse par régression bivariée⁶⁸, logiciel R (v3.4.1), module *mada*).

Cette analyse principale constate que **les performances de calprotectine font l'objet d'une hétérogénéité majeure** (figure 3). Cette hétérogénéité est due à des différences d'estimations existant entre essais⁶⁹, les différences maximales étant observées au sein des spécificités publiées (variabilité inter-étude). Cette hétérogénéité est également due à l'imprécision des sensibilités estimées par chaque essai⁷⁰ (variabilité intra-étude), cette imprécision s'expliquant par le fait qu'en moyenne et par essai seulement un sujet sur cinq présentait une pathologie organique cible⁷¹.

Cette méta-analyse principale constate également que **les performances de calprotectine sont incertaines et potentiellement limitées** : en moyenne la calprotectine pourrait en effet omettre 10 à 30 % des pathologies organiques rencontrées (sensibilité⁷² : 0,81 ; IC 95 % : 0,71-0,88 ; tableau 2) ; elle pourrait conduire en parallèle et en moyenne à suspecter à tort ce type de pathologie chez 10 à 50 % des sujets indemnes testés (spécificité⁷³ : 0,72 ; IC 95 % : 0,46-0,88).

Analyses secondaires

Quatre analyses secondaires exploratoires, prévues lors de l'étape de cadrage (1), ont été mises en œuvre afin de préciser ces résultats de méta-analyse principale (annexes 4) :

- l'**inclusion de l'essai à risque élevé de biais** de Carroccio *et al.* ne modifie ainsi pas les estimations principales présentées (analyse de sensibilité, tableau 2, annexe 8) (47) ;
- la prise en compte des adénomes avancés comme pathologies organiques cibles⁷⁴ ne modifie qu'à la marge ces estimations principales (modifications ≤ 5 %, tableau 2 ; analyse secondaire, annexe 8) ;
- le recours à un **seuil d'interprétation de 100 µg/g** pourrait réduire fortement la sensibilité moyenne de calprotectine (≈ 30 % ?) pour en améliorer en parallèle la spécificité avec une moindre amplitude (≈ 20 % ? tableau 2 ; analyse en sous-groupe, annexe 8) ; cette observation demeure toutefois préliminaire compte tenu du manque et de l'hétérogénéité des données disponibles ;
- le **caractère monoclonal ou polyclonal des anticorps associés aux trousse ELISA** utilisées pourrait quant à lui influencer le niveau de performances du dosage de calprotectine (tableau 2,

⁶⁵ L'essai de Wagner *et al.* s'appuie sur un seuil de 100 µg/g ; il n'a donc pas été inclus en analyse principale.

⁶⁶ Résultats de Manz *et al.* pris en compte : sujets référés initialement à une endoscopie digestive basse ; dosage ELISA par trousse monoclonale EK-CAL utilisée dans la publication prospective initiale et appliquée auprès de tous les sujets.

⁶⁷ L'essai de Manz *et al.* a utilisé deux trousse ELISA ; les résultats associés à la trousse EK-CAL[®] sont ceux qui ont été pris en compte dans la méta-analyse principale de ce rapport : il s'agit en effet de la trousse utilisée dans la publication initiale (42), la seconde trousse (PhiCa[®]) ayant été uniquement mentionnée dans la publication secondaire réalisée ultérieurement par Burri *et al.* (43) ; la trousse EK-CAL[®], contrairement à la trousse PhiCa[®], ne fait par ailleurs l'objet d'aucun résultat manquant.

⁶⁸ Ce modèle à effet aléatoire prend en compte la corrélation négative pouvant exister entre sensibilités et spécificités.

⁶⁹ Étendue des sensibilités estimées par essai : 0,71-1,00 ; étendue des spécificités : 0,40-0,92.

⁷⁰ Étendue médiane et par essai des intervalles de confiance à 95 % : sensibilité, 20 % ; spécificités, 10 %.

⁷¹ Dans chaque essai, entre 8 et 44 % des sujets testés présentaient une pathologie organique à composante inflammatoire ; Au final, la sensibilité de calprotectine a été estimée auprès de 321 sujets et sa spécificité auprès de 1694 sujet.

⁷² Sensibilité = vrais positifs / [vrais positifs + faux négatifs] ; proportion de dosages positifs parmi les « malades ».

⁷³ Spécificité = vrais négatifs / [vrais négatifs + faux positifs] ; proportion de dosages négatifs parmi les « non malades ».

⁷⁴ Choix le plus fréquent des auteurs des essais sélectionnés (cf. p18).

analyse en sous-groupe, annexe 8) ; le manque et la divergence des données disponibles⁷⁵ ne permettent toutefois pas d'en tirer de conclusions définitives ; ces observations renforcent cependant les opinions professionnelles recueillies lors du cadrage et qui estimaient que les nombreuses trousse de dosage mises sur le marché ne sont pas équivalentes (1) ; la conduite d'essais comparatifs traitant directement de ce sujet apparaît dans ce contexte nécessaire⁷⁶ ; dans cette attente, l'inconnue actuelle entourant l'impact exact de ce critère constitue une limite importante d'évaluation.

Tableau 2. Méta-analyse par modèle bivarié des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale (population adulte ; seuil de positivité : 50 µg/g ; classement : pathologies organiques à composante inflammatoire vs sans ; les sensibilités/spécificités exprimées correspondent aux valeurs moyennes estimées par méta-analyse et associées à leur intervalle de précision à 95 % ; logiciel R v 3.4.1, package « mada » ; cf. analyses secondaires détaillées en annexe 8).

	Nombre d'essais	Effectif inclus	Sensibilité	Spécificité
ANALYSE PRINCIPALE	5	n=2015	0,81 [0,71-0,88]	0,72 [0,46-0,88]
Analyses secondaires				
<i>Analyse de sensibilité incluant l'essai de Carroccio et al. (47)</i>	6	n=2085	0,78 [0,68-0,85]	0,73 [0,52-0,87]
<i>Analyse de sensibilité tenant compte des résultats publiés sans reclassement préalable des sujets présentant un adénome avancé (Carroccio et al. non inclus)</i>	5	n=2015	0,76 [0,71-0,80]	0,78 [0,48-0,93]
<i>Analyse de sensibilité : seuil à 100 µg/g</i>	3	n=171	0,52 [0,27-0,77]	0,92 [0,74-0,98]
<i>Analyse en sous-groupe : ELISA avec anticorps monoclonal</i>	3	n=1871	0,78 [0,68-0,86]	0,60 [0,29-0,85]
<i>Analyse en sous-groupe : ELISA avec anticorps polyclonal (Carroccio et al. inclus)</i>	4	n=575	0,76 [0,46-0,93]	0,88 [0,76-0,94]

⁷⁵ L'analyse en sous-groupe menée dans ce rapport constate que la sensibilité des dosages polyclonaux pourrait être plus incertaine alors que la spécificité des dosages monoclonaux pourrait être moindre (tableau 2, cf. courbes SROC non superposables, annexe 8) ; ces comparaisons indirectes divergent toutefois de la comparaison directe publiée par Manz *et al.* (42) ; ces auteurs ont en effet testé chaque prélèvement fécal deux fois à l'aide de dosages ELISA polyclonaux et monoclonaux ; ils ont alors associé le dosage monoclonal utilisé à une meilleure sensibilité sans contrepartie de spécificité (anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux, AUC : 0,918 vs 0,842, p<0,001 (43)) ; ces auteurs ont conjointement observé qu'au-delà de 50 µg/g, le dosage polyclonal utilisé présentait une perte de relation linéaire impliquant une sous-estimation systématique des concentrations réelles.

⁷⁶ Elias *et al.* ont par ailleurs directement comparé les performances d'un test ELISA à celles d'un dosage immunochromatographique rapide de calprotectine appliqué auprès des mêmes échantillons ; ils ont alors observé des performances superposables de ces deux tests (ELISA vs test rapide, sensibilité [IC 95%] : 71,4 [63,2-78,5] vs 69,6 [61,4-76,7] ; spécificité : 46,5 [42,6-50,4] vs 55,7 [51,8-59,5]).

META-ANALYSE PRINCIPALE

Dosage de calprotectine fécale auprès de sujets adultes

Seuil : 50 µg/g **Malades :** pathologies organiques à composante inflammatoire

Estimations par étude et représentation graphique de l'hétérogénéité inter- et intra-études

	VP	FP	FN	VN	Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
Elias et al. (2016)	92	327	37	284	0.71 [0.63, 0.79]	0.46 [0.42, 0.51]
Manz et al. (2012)	79	45	22	259	0.78 [0.69, 0.86]	0.85 [0.81, 0.89]
Mowat et al. (2016)	52	398	8	268	0.87 [0.75, 0.94]	0.40 [0.36, 0.44]
Jeffery et al. (2009)	13	7	1	84	0.93 [0.66, 1.00]	0.92 [0.85, 0.97]
El Badry et al. (2010)	17	5	0	17	1.00 [0.80, 1.00]	0.77 [0.55, 0.92]

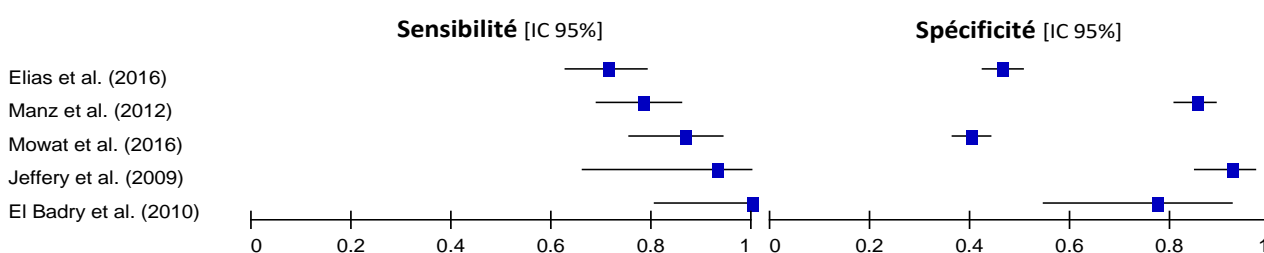


Figure 3. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; VP/FP : vrai/faux positif ; VN/FN : vrai/faux négatif).

Méta-analyse par modèle bivariée – analyse principale

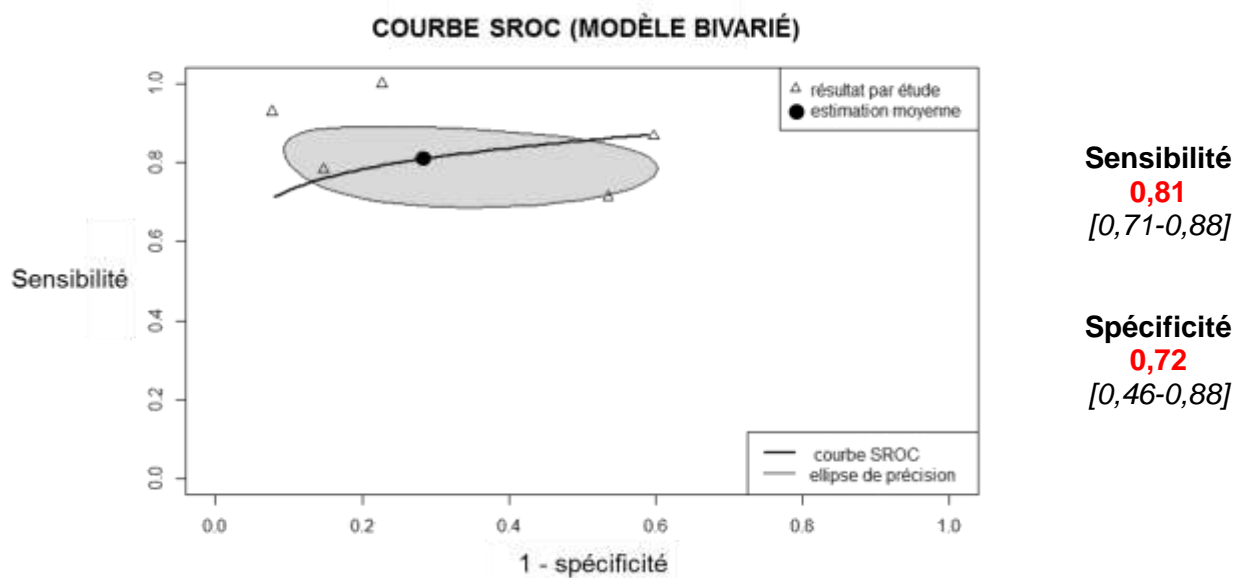


Figure 4. Représentation dans le plan ROC des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité moyenne estimées par méta-analyse selon un modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,806) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

3.1.2 Influence du contexte épidémiologique d'utilisation attendu sur l'intérêt diagnostique potentiel du dosage de calprotectine fécale

La méta-analyse de ce rapport a estimé que le dosage de calprotectine pourrait omettre jusqu'à 30 % des « malades » testés et pourrait en parallèle qualifier à tort de « malades » jusqu'à 50 % des sujets « sains » (IC 95 % : sensibilité, [0,71-0,88] ; spécificité, [0,46-0,88] ; cf. tableau 2 p21). Il est alors possible d'apprécier de façon uniquement exploratoire comment ces performances pourraient se projeter en pratique sous forme de valeurs prédictives sachant que les « malades » devraient être largement minoritaires parmi les sujets testés ; l'hypothèse a en effet été émise au début de ce rapport qu'en médecine générale (soins primaires) moins de 10 % des sujets cibles du dosage de calprotectine pourraient présenter une pathologie organique à composante inflammatoire contre 10 à 30 % de ceux qui seront vus en consultation de gastro-entérologie (cf. p 23 ; cf. modalités conservatrices et exploratoires de projection en valeurs prédictives en annexe 9) (22, 49, 50).

► Intérêt du dosage de calprotectine comme « test d'exclusion de 3^{ème} ligne » de pathologies organiques à composante inflammatoire

La **valeur prédictive négative⁷⁷ (VPN)** de calprotectine quantifie la proportion attendue de sujets « sains » parmi les dosages négatifs observés ; dans le cas présent, la VPN précise le degré de confiance qu'un praticien pourrait accorder à un dosage négatif de calprotectine pour écarter la présence de toute pathologie organique à composante inflammatoire et décider sur cette base de ne pas référer le sujet concerné vers d'autres explorations digestives (cf. figure 1, p5).

Les projections exploratoires de cette partie montrent que ce degré de confiance pourrait être en pratique élevé puisque la VPN de calprotectine devrait le plus souvent excéder 90 % (figure 5, tableau 3). Le dosage de calprotectine ne constituera pour autant pas un test d'exclusion parfait en particulier en soins secondaires où les faux négatifs devraient le plus souvent excéder 5 à 10 % mais aussi en soins primaires où un dosage négatif ne réduira que de quelques pourcents la probabilité de pathologie organique cible sans pour autant l'avoir annulée (cf. tableau 3). Au-delà de ces considérations numériques, il convient plus largement de percevoir qu'un dosage négatif de calprotectine ne devrait pas en théorie modifier la prise en charge prévue avant sa mise en œuvre : ce dosage de 3^{ème} ligne est en effet destiné à des sujets sans anomalie clinique (1^{ère} ligne) ou biologique (2^{ème} ligne) c'est-à-dire à des sujets ne présentant pas de motif consensuel clinique ou biologique de recours à une endoscopie (figure 1, p5). Il n'y aurait donc en ce sens par construction théorique pas de bénéfice direct à attendre des dosages négatifs de calprotectine pour réduire la fréquence de recours à l'endoscopie.

► Intérêt du dosage de calprotectine comme « test de rattrapage de 3^{ème} ligne » des pathologies organiques à composante inflammatoire

La **valeur prédictive positive⁷⁸ (VPP)** de calprotectine quantifie la proportion de sujets « malades » parmi les dosages positifs observés ; cet indice précise ainsi la confiance qu'un praticien pourrait accorder à un dosage positif pour renforcer sa suspicion de pathologie organique à composante inflammatoire et décider alors de référer potentiellement le sujet concerné à une endoscopie.

Les projections exploratoires réalisées dans cette partie montrent que ce degré de confiance pourrait n'être que limité : la VPP de calprotectine devrait en effet être inférieure à 40 % en médecine générale et il n'est parallèlement pas possible de certifier que les « vrais positifs » puissent être majoritaires en soins secondaires ($VPP < 0,5$? cf. figure 5, tableau 3). **La mise en sens des données de cette évaluation montre ainsi que pour rattraper au moins 70 % des malades testés ($Se \geq 0,7$), il conviendrait de consentir en pratique à ce que potentiellement plus de la moitié des sujets référés en raison de leur dosage positif de calprotectine puissent en réalité ne présenter aucune pathologie organique cible.** Contrairement à l'objectif de réduction visé par les professionnels (cf. p11-12), ce taux élevé de faux positifs pourrait alors contribuer à augmenter le volume de référés et

⁷⁷ Valeur prédictive négative = (vrais négatifs (VN)) / [vrais négatifs (VN) + faux négatifs (FN)].

⁷⁸ Valeur prédictive positive = (vrais positifs (VP)) / [vrais positifs (VP) + faux positifs (FP)].

en particulier à augmenter le volume d'endoscopies inappropriées⁷⁹. Les inconnues actuelles se révèlent toutefois trop nombreuses⁸⁰ pour prédire l'amplitude que pourrait avoir cette augmentation ; cette impossibilité constitue au final une limite majeure d'évaluation. Les projections de cette partie conduisent en outre à suspecter que face à une telle incertitude et à de tels risques d'erreur, les résultats positifs de calprotectine pourraient en pratique susciter une certaine « réserve » des prescripteurs qui pourrait alors les conduire à prendre des décisions hétérogènes (référé ? répétition immédiate du dosage ? répétition à distance du dosage ? « Traitement d'épreuve » de troubles fonctionnels ?).

En définitive, s'il existe dans le contexte de cette évaluation un rationnel théorique à envisager l'utilisation en troisième ligne d'un test de rattrapage de pathologies organiques à composante inflammatoire (cf. p11), l'insuffisance potentielle de valeur prédictive positive du dosage de calprotectine ne semble pas lui permettre en l'état des connaissances actuelles d'assurer cette fonction tout en garantissant une minorité d'erreurs.

Tableau 3. Projections exploratoires et théoriques des valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP) du dosage de calprotectine attendues en pratique (seuil 50 µg/g, annexe 9).

	PROBABILITE « PRE-DOSAGE DE CALPROTECTINE » DE PATHOLOGIE ORGANIQUE CIBLE			
	médecine générale		consultation de gastro-entérologie	
	0,05	0,1	0,2	0,3
VPN minimale attendue (%)	98	96	92	88
VPN maximale attendue (%)	99	97	94	90
VPP minimale attendue (%)	8	15	29	41
VPP maximale attendue (%)	24	40	60	72

⁷⁹ Il pourra s'agir d'erreurs de référé à une consultation de gastro-entérologie pour les prescriptions réalisées en médecine générale ou d'erreurs de référé à une endoscopie pour celles réalisées en consultation de gastro-entérologie.

⁸⁰ Effectifs de sujets soumis en pratique au dosage de calprotectine ? Prévalence réelle de pathologies organiques cibles ? Niveau réel de performance de calprotectine ? Impact du résultat de calprotectine sur la décision de référé ?

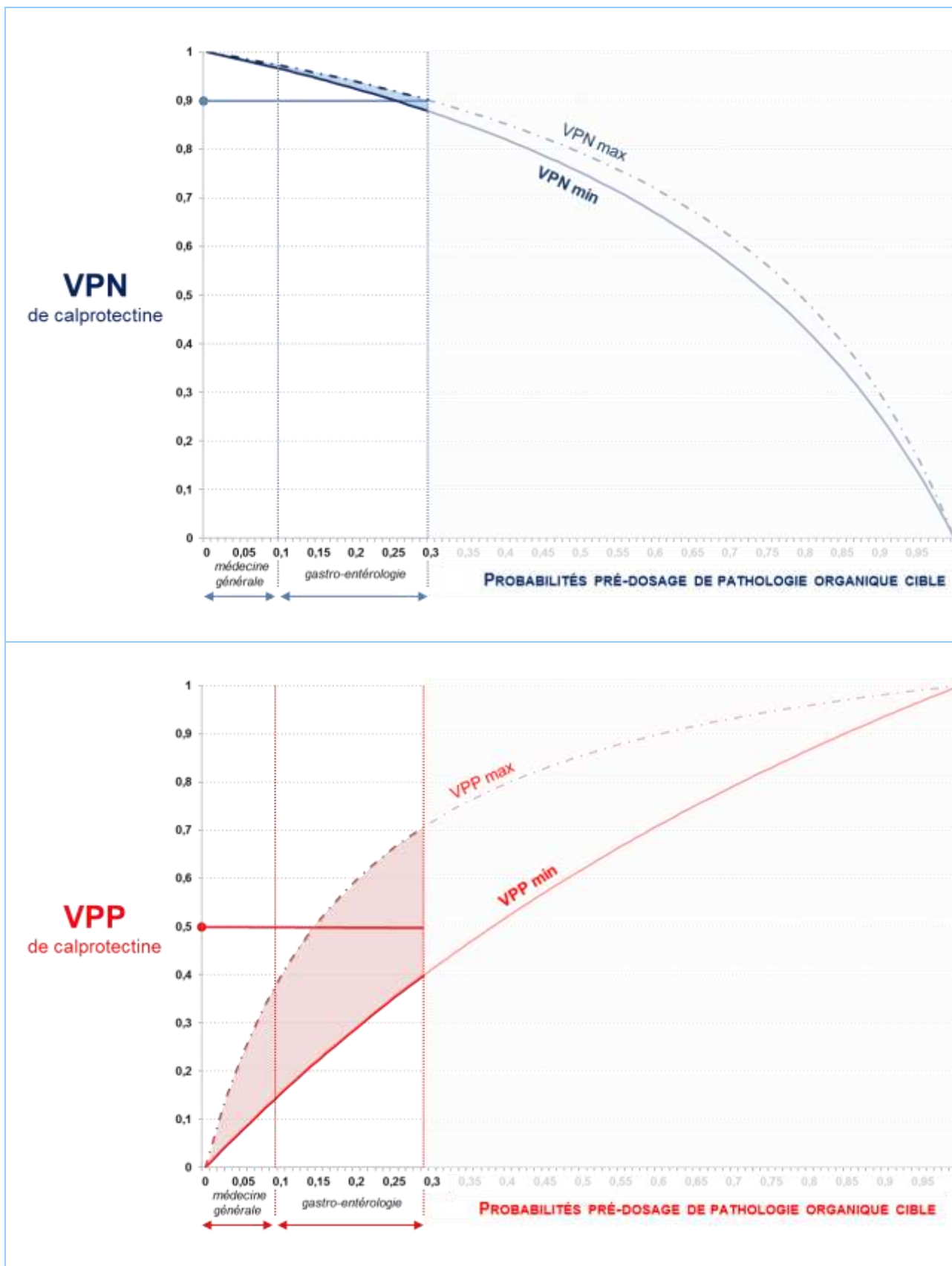


Figure 5 : projections exploratoires et théoriques des valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP) du dosage de calprotectine (seuil : 50 µg/g, cf. annexe 9) en fonction des probabilités pré-dosage attendues de pathologie organique à composante inflammatoire.

3.1.3 Opinions publiées (population adulte)

► Recommandations de bonne pratique (n=28)

Dans ce rapport, 28 recommandations de bonne pratique françaises⁸¹ (n=15) et européennes⁸² (*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), n=13) ont été analysées afin d'y rechercher toute mention faite au dosage de calprotectine pour des sujets adultes et dans le cadre du diagnostic initial de MICI ou de syndrome de l'intestin irritable. Ce dosage n'a ainsi été mentionné que ponctuellement par certaines de ces recommandations (cf. analyse détaillée en annexe 10). Celles-ci ont présenté le dosage de calprotectine comme une « **option** » **du bilan biologique accompagnant ces démarches**. Le niveau d'évidence associée à cette indication n'a été précisé que par l'ECCO qui a fait référence à des niveaux d'évidence plutôt élevés pour la maladie de Crohn et à l'inverse à des niveaux d'évidence minimaux ou non établis pour les suspicions de rectocolite hémorragique (i.e., avis d'expert) ; dans l'une de ces dernières recommandations de 2019, l'ECCO a paradoxalement souligné qu'il n'existait pas de seuil exact de calprotectine pour distinguer les MICI des troubles fonctionnels (annexe 10). De son côté, la SNFGE a préconisé de ne doser la calprotectine fécale que pour les suspicions de syndrome de l'intestin irritable dominées par des troubles diarrhéiques. Au final, ces diverses recommandations n'ont défini ni la place précise du dosage de calprotectine au sein des examens déjà prescrits, ni ses performances diagnostiques, ni ses conditions de réalisation. Il convient en outre de souligner que ces recommandations ont été émises sans qu'aucune des méta-analyses auxquelles elles se sont parfois référées n'ait pris en compte les données actualisées analysées dans ce rapport.

► Evaluations de technologie de santé (n=11)

Onze évaluations technologiques du dosage de calprotectine ont été identifiées : quatre sont issues d'agences nationales d'évaluation (*Health Technology Assessment*) et sept proviennent de compagnies d'assurance santé nord-américaines⁸³. Ces onze évaluations définissent deux groupes : les trois premières évaluations, émises en 2013 et 2014 par le NICE⁸⁴ (UK), le SBU⁸⁵ (Suède) et par l'INESSS⁸⁶ (Québec) ont proposé une validation optionnelle et conditionnelle du dosage de calprotectine, assortissant cette validation d'une large attente de recherche clinique et de suivi des prescriptions ; les sept dernières évaluations, publiées en 2017 et 2018 par le MSAC⁸⁷ (Australie) et par diverses compagnies nord américaines d'assurance santé ont quant à elles jugé que le dosage de calprotectine était en recherche clinique et n'avait alors pas à être pris en charge.

Dans les détails, la première évaluation émise **en 2013** par le **NICE** a recommandé⁸⁸ le dosage de calprotectine comme une option du diagnostic différentiel des MICI et du syndrome de l'intestin irritable chez les sujets adultes présentant des symptômes digestifs récents⁸⁹ sans signe d'alarme associé⁹⁰ et pour lesquels se pose la question d'un référé en consultation spécialisée (83). Par cette formulation, le NICE a ainsi orienté la prescription de calprotectine vers les soins primaires de sujets

⁸¹ Ces publications professionnelles françaises (n=15) impliquent : cinq « recommandations » émanant de la société française d'endoscopie digestive (SFED) » (51-55) ; six « conseils de pratique » et deux recommandations émanant de la société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) (56-63) ; deux recommandations émanant d'un « consensus national français » de gastro-entérologues issus pour l'essentiel du groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) (14, 64) ; par essence, les guides ALD consacrés à la maladie de Crohn ou à la rectocolite hémorragique ne font aucune mention au dosage de la calprotectine, ce dosage n'étant pas pris en charge par la collectivité (65-68).

⁸² Recommandations de l'ECCO prises en compte (n=13) : (20, 69-81).

⁸³ L'absence d'indexation de ce type d'évaluation ne permet pas d'en garantir l'exhaustivité.

⁸⁴ *National institute for health and care excellence* (NICE, UK).

⁸⁵ *Swedish council on health technology assessment* (SBU, Suède).

⁸⁶ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Québec).

⁸⁷ *Medical services advisory committee* (MSAC, Australie).

⁸⁸ Après s'être appuyé sur la méta-analyse externalisée de Waugh *et al.* (31).

⁸⁹ Antériorité non explicitée dans les recommandations formulées ; délai de 6 s évoqués dans l'argumentaire associé.

⁹⁰ Le NICE prend le seuil de 60 ans comme signe d'alarme (contre 50 ans en France) (82).

adultes⁹¹ en conditionnant cette prescription à la mise en place locale d'un dispositif d'assurance qualité et d'un algorithme de prise en charge (seuil ? zone grise ? interprétation ?). Cette recommandation a été renouvelée en 2016 à l'issue d'une actualisation qui a par là même réaffirmé l'attente de voir se mettre en place divers essais cliniques devant préciser les nombreuses inconnues relevées par le *NICE* (seuil, zone grise ? performances comparées des trouses disponibles ? place, utilité clinique et impact sur les pratiques du dosage de calprotectine⁹² ?). Comme l'a exprimé la *British Society of Gastroenterology (BSG)*, le *NICE* n'a en définitive pas été en mesure d'identifier de seuil consensuel de dosage pouvant être recommandé à l'échelle nationale⁹³ (85). L'avis du *NICE* semble dès lors s'être largement appuyé sur une modélisation médico-économique qui a notamment estimé que le recours au dosage de calprotectine pourrait diminuer de 13 % la proportion d'endoscopies mises en œuvre par comparaison au volume issu de la seule décision du généraliste⁹⁴ ; cette estimation découle toutefois d'hypothèses⁹⁵ contestées directement⁹⁶ ou indirectement au travers des observations de pratique publiées depuis et analysées dans ce rapport (cf. p30-31). **En 2014**, le **SBU** et l'**INESSS** ont repris cette évaluation du *NICE* (86, 87) ; le **SBU** a complété sa note de veille technologique⁹⁷ en soulignant que des études en médecine générale devaient être menées en Suède afin de préciser l'impact de la faible prévalence des MICI sur les performances de calprotectine mais aussi pour préciser l'impact au long cours des dosages en zone grise ; de son côté, l'**INESSS** a conclu que le dosage de calprotectine constituait non pas une technologie établie mais plutôt une technologie innovatrice pouvant être introduite dans trois hôpitaux du Québec sous condition de compléter les conditions prévues par le *NICE* par un suivi étroit du volume de dosages afin de prévenir ainsi toute surprescription potentielle et pour observer si ces dosages conduisent en pratique à une diminution réelle du nombre de coloscopies ; l'**INESSS** a limité cette perspective à trois trouses de dosage⁹⁸.

En mars 2018, l'agence australienne **MSAC** a rendu un avis en défaveur de la prise en charge du dosage de calprotectine par la collectivité (88) ; cette agence a conclu que ce dosage présentait une efficacité clinique incertaine⁹⁹, un ratio coût-efficacité défavorable et très incertain et de larges implicites financiers pour lesquels il existe une faible certitude que l'utilisation qui en sera faite en pratique pourra être maintenue dans les conditions initialement prévues. Dans son argumentaire, le **MSAC** a plus précisément souligné le caractère biaisé et la variabilité « considérable » des performances de

⁹¹ "in adults with recent onset lower gastrointestinal symptoms for whom specialist assessment is being considered" (p3 ; (83)) ; "The Committee heard from clinical specialists that most of the faecal calprotectin testing in adults is expected to take place in primary care rather than secondary care" (p39, 6.7 ; (83)).

⁹² "No studies were identified which report the impact of faecal calprotectin testing on clinical decision making when added to current practice" (Summary of evidence and implications for review; (84)).

⁹³ "The NICE committee highlighted the different thresholds for interpreting faecal calprotectin results and concluded that there was a need to undertake further research before a recommendation on a particular cut-off could be nationally agreed" (85).

⁹⁴ Proportion d'endoscopies, décision du généraliste vs dosage de calprotectine : 19,8 vs 5,6 % (83).

⁹⁵ Test de calprotectine considéré décisionnel seul et systématiquement (un résultat positif motive toujours une coloscopie, un résultat négatif jamais ; seuil d'interprétation fixé à 50 µg/g, test ELISA, sensibilité/spécificité fixées à 93/94 %) ; la population du modèle ciblait des sujets âgés de 25 ans vus en soins primaires avec une prévalence de MICI fixée à 6,3 % et un ratio Crohn/rectocolite hémorragique fixé à trois pour deux (83).

⁹⁶ Bien qu'elle ait largement repris les conclusions du *NICE*, la *British Society of Gastroenterology* a pris implicitement une position contraire au modèle médico-économique du *NICE* en affirmant que l'application en soins primaires d'un seuil de 50 µg/g conduirait à un volume élevé de coloscopies inutiles ("When used in primary care...it is clear that use of the upper limit of the 'normal range' for assays, (usually 50ug/g stool) as the threshold for referring for colonoscopy, will result in large numbers of unnecessary procedures") (85) ; de son côté, le **MSAC** juge les modélisations théoriques réalisées invalides car elles partent du postulat que le dosage de calprotectine est seul décisionnel ce qui conduit selon le **MSAC** à une amplitude théorique d'impact sur les pratiques qualifiée « d'in vraisemblable ».

⁹⁷ Le **SBU** n'a pas formalisé d'avis explicite ; sa publication constitue un état des connaissances et non un rapport.

⁹⁸ Essai *EK-CAL* automatisé pour le premier centre hospitalier ; essai *EK-CAL* manuel pour le second ; essai *EliA® Calprotectin* pour le troisième, le manqué de données concernant ce dernier ayant été souligné par l'**INESSS**.

⁹⁹ Le **MSAC** a souligné que les performances de calprotectine, estimées dans la littérature en soins secondaires à partir de populations à prévalence élevée, ne pouvaient pas être transposées aux populations à faible prévalence ciblées par la pratique attendue et pour lesquelles une proportion accrue de faux positifs devait être escomptée.

calprotectine estimées dans la littérature à partir de seuils très divers¹⁰⁰. Cette agence a par ailleurs estimé qu'il n'existait pas de preuve directe démontrant que le dosage de calprotectine pourrait avoir un impact sur les prises en charges en vigueur. Le MSAC a par ailleurs précisé que s'il acceptait le principe d'une démarche cherchant à réduire la fréquence d'explorations endoscopiques en contexte de troubles digestifs chroniques, il souhaitait pour autant souligner qu'il n'existait pas à son sens de preuves de surprescription en pratique de coloscopies en contexte de troubles fonctionnels. Au final, le MSAC a conditionné la réévaluation du dosage de calprotectine *i)* à la transmission d'une définition plus explicite de la population cible, *ii)* à l'obtention de données diagnostiques issues de populations à faible prévalence de pathologies organiques cibles, *iii)* à la conduite d'une modélisation comparative plus réaliste de l'impact de la calprotectine sur les volumes de coloscopies en découlant et enfin *iv)* à la transmission d'une modélisation médico-économique simplifiée sous la forme d'une analyse de minimisation des coûts.

Parallèlement, sept compagnies d'assurance santé nord américaines¹⁰¹ ont conclu en 2017 et 2018 après analyse des faits publiés que le dosage de calprotectine constituait une technique encore expérimentale dont elles n'assureraient pas la prise en charge notamment pour le diagnostic initial de MICI (89-95) ; plusieurs de ces compagnies ont souligné que malgré le nombre élevé d'études, les résultats disponibles étaient contradictoires et ne permettaient pas de faire émerger un seuil consensuel¹⁰² (89, 93) ; l'une d'elles a en outre souligné¹⁰³ que des études complémentaires étaient attendues pour préciser la place du dosage de calprotectine au sein des stratégies diagnostiques mais aussi pour préciser son impact décisionnel sur la prise en charge proposée en pratique (92).

¹⁰⁰ Le MSAC a fait état, pour des seuils de 50 à 100 µg/g, de sensibilités/spécificités de calprotectine variant respectivement entre 0,61 et 0,88 et 0,61 et 1 ; le MSAC a en outre souligné que les méta-analyses réalisées sous-estimaient vraisemblablement l'incertitude statistique réelle entourant ces performances.

¹⁰¹ Exhaustivité de recherche ne pouvant pas être garantie par absence d'indexation de ce type de document dans une base automatisée.

¹⁰² "Although there are many ongoing studies on FC assays, there is conflicting and inconsistent evidence regarding the optimal calprotectin cutoff level" (93) ; "there is uncertainty about the optimal cutoff to use to distinguish between inflammatory bowel disease and non-inflammatory disease" (89).

¹⁰³ « Before FC can be incorporated into routine clinical practice, studies in larger and diverse groups of patients will be needed to further clarify its role in clinical decision making and its effect on the outcome of treatment of the condition for which it is being used" (92).

3.2 Acceptabilité et impact organisationnel (Qb)

3.2.1 Acceptabilité du prélèvement fécal

► Données objectives publiées

La recherche bibliographique associée à ce rapport n'a pas identifié de publication décrivant l'acceptabilité de sujets adultes à recourir à un prélèvement et à un dosage fécal de calprotectine dans un contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques (figure 2).

► Opinions publiées

L'acceptabilité du dosage de calprotectine n'est pas évoquée dans les recommandations et dans les évaluations technologiques qui ont été analysées dans ce rapport (cf. p26-28).

3.2.2 Impact décisionnel

► Données objectives publiées

Etude comparative publiée (n=1 ; figure 2)

Conformément aux orientations prises lors du cadrage, ce rapport a recherché en priorité des études comparatives randomisées ayant évalué l'impact du recours à un dosage de calprotectine fécale sur les décisions de référé en endoscopie digestive (annexes 3 et 4) ; **aucune étude de ce type n'a néanmoins été identifiée**. A défaut, une seule étude¹⁰⁴ comparative non randomisée décrit l'impact en médecine générale du recours à un dosage de calprotectine auprès de sujets adultes présentant des symptômes digestifs chroniques sans signe d'alarme ni anomalie biologique (Turvill *et al.*, 2016, n=262 ; (96)). Cette étude fait suite à l'évaluation du NICE qui a conditionné l'utilisation du dosage de calprotectine au Royaume-Uni à la mise en œuvre locale d'un algorithme précisant la prise en charge à prévoir selon le résultat de calprotectine observé (cf. p27) (83). L'algorithme ainsi défini par Turvill *et al.* a privilégié l'utilisation d'un seuil de 100 µg afin de limiter selon ces auteurs la part des faux positifs jugés trop nombreux avec le seuil de 50 µg/g qui est le plus souvent recommandé et utilisé dans la littérature ; l'algorithme de Turvill *et al.* prévoit également l'application d'une zone grise d'interprétation pour les concentrations de 100 à 250 µg/g, tout résultat dans cette zone¹⁰⁵ devant faire l'objet d'un second dosage sous deux semaines¹⁰⁶ (pour rappel, aucun des essais diagnostiques analysés dans ce rapport n'a appliqué de zone grise d'interprétation ; cf. p18) ; les sujets liés à une concentration de calprotectine supérieure à 250 µg/g devaient quant à eux être référés à une endoscopie. Cette étude non randomisée présente trois limites principales qui compromettent sa validité : *i*) cette étude n'a tout d'abord fait état d'aucun critère principal de jugement et n'a conduit aucune comparaison statistique ce qui ne lui confère au final qu'un rôle descriptif préliminaire ; *ii*) les deux groupes de cette étude ne sont par ailleurs pas comparables, le groupe auquel ne s'applique pas l'algorithme ne constituant en définitive qu'un sous-groupe du groupe algorithme principal¹⁰⁷ ; *iii*) Turvill *et al.* ont en outre fait mention d'une part non définie de perdus de vue¹⁰⁸ arbitrairement classés parmi ceux sans atteinte organique. Sous ces réserves, cette étude a estimé que 5 à 10 % de l'effectif de chacun des

¹⁰⁴ Cf. critères de sélection décrits en annexe 3.

¹⁰⁵ 13 % des sujets de cet essai.

¹⁰⁶ Le sujet concerné sera alors référé en consultation de gastro-entérologie si ce second dosage excède 100 µg/g.

¹⁰⁷ Le premier de ces groupes, auquel s'applique l'algorithme, implique des sujets adultes symptomatiques consultant l'un des cinq centres de médecine générale impliqués alors que le second groupe implique des sujets déjà référés pour le même type de symptômes dans un service hospitalier de gastro-entérologie sans recours préalable à un dosage de calprotectine ; il ne s'agit ainsi pas que d'une simple différence de centre de soins (primaires vs secondaires) mais il s'agit plus largement d'une différence de types de sujets inclus (tous les sujets symptomatiques sont inclus dans le groupe « médecine générale » alors que seuls les sujets référés sont pris en compte dans le groupe de comparaison).

¹⁰⁸ "A number of patients, however, did not return for six-week review, despite being sent a letter or telephoned to make contact with the practice. Those patients did not then re-consult with their symptoms in the subsequent six months and so a presumed diagnosis of IBS was made."

deux groupes comparés présentaient une pathologie organique. Dans le groupe « algorithme » et à l'issue d'un suivi de six mois, un peu plus de 30 % des sujets présentant un dosage normal de calprotectine ont été référés en consultation de gastro-entérologie ; en parallèle, un peu plus de 10 % des sujets présentant un dosage augmenté de calprotectine n'ont pas été référés en consultation de gastro-entérologie contrairement à ce que prévoyait l'algorithme de cette étude. La prescription d'une exploration endoscopique auprès des sujets référés a été soumise au libre arbitre des gastro-entérologues consultés qui connaissaient le résultat de calprotectine. Au final, 61 % des sujets référés du groupe algorithme et 53 % de ceux de l'autre groupe sans dosage de calprotectine ont fait l'objet d'une exploration endoscopique. Pour finir, Turvill *et al.* ont estimé les valeurs prédictives négatives et positives de la prise en charge par algorithme et de la suspicion initiale du médecin généraliste¹⁰⁹. Ces résultats ne sont que descriptifs : au-delà de leur validité incertaine (*cf. supra*), leurs modalités de calculs n'ont pas été explicitées et une large part des diagnostics avancés n'a pas été vérifiée par endoscopie¹¹⁰. Sous ces réserves, Turvill *et al.* ont fait état de valeurs prédictives superposables entre groupes et très incertaines notamment pour les dosages ou suspicions du généraliste « positifs »¹¹¹ ; 60 % des sujets positifs du groupe algorithme calprotectine impliquaient ainsi des faux positifs (*i.e.*, VPP=0,4).

Observations de pratique non comparatives (séries de cas, n=11, figure 2)

Constatant l'absence de données comparatives valides, il a été décidé d'élargir les critères de sélection prévus lors du cadrage afin de tenir compte d'**observations de pratique non comparatives**. Pour être prises en compte, ces observations devaient : avoir sélectionné sur une période définie tous les dosages de calprotectine¹¹² prescrits auprès d'adultes consultant pour des symptômes digestifs chroniques d'origine inconnue¹¹³ ($n \geq 100$) ; avoir indiqué les seuils et zones grises des dosage de calprotectine mis en œuvre ; avoir décrit les proportions de sujets référés en consultation de gastro-entérologie ou à une endoscopie en fonction du caractère positif, négatif voire incertain¹¹⁴ du dosage préalable. Lors de publications multiples, la priorité a été donnée aux résultats publiés *in extenso*. Cette sélection s'est appuyée sur la recherche automatisée de ce rapport mais aussi sur celle de présentations en congrès professionnels (*cf. p13*).

Onze séries de cas majoritairement rétrospectives et issues de prescriptions de médecins généralistes¹¹⁵ ont été identifiées (tableau 4) (48, 102-112). Ces séries ont inclus 5 748 adultes le plus souvent âgés de moins de 50 ans et présentant des symptômes digestifs chroniques inconstamment associés à un signe d'alarme ; ces séries ont été quasi-exclusivement conduites au Royaume-Uni, cette prédominance s'expliquant vraisemblablement par le conditionnement dans ce pays de la prise en charge du dosage de calprotectine au développement d'algorithmes locaux précisant la prise en compte à prévoir en pratique en fonction des résultats de dosage observés (*cf. p27*) (113). Les dosages de calprotectine mis en œuvre dans ces séries ont impliqué une technique ELISA et ont été

¹⁰⁹ « Initial GP diagnosis ».

¹¹⁰ Les auteurs parlent notamment de « *presumed diagnosis of IBD* » (*i.e.*, syndrome de l'intestin irritable, SII).

¹¹¹ Valeur prédictive positive (IC à 95 % ; « algorithme calprotectine » vs « suspicion initiale du médecin généraliste ») : 0,27-0,56 vs 0,17-0,57 ; valeur prédictive négative : 0,93-0,99 vs 0,88-0,96.

¹¹² Exclusion des sélections dites aléatoires ou partielles des dosages recensés sur la période retenue ; exclusion également des séries restreignant leur sélection uniquement à un type de résultat positif, indéterminé ou négatif.

¹¹³ Observations de pratique publiées sous forme d'article non prises en compte : Lance *et al.*, 2015 (97) (amalgame rétrospectif et non explicite d'indications variées de dosage non limités au diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques) ; Bai *et al.*, 2016 (98) (amalgame rétrospectif et non explicite d'indications variées de dosage ; seuil d'interprétation fixé *a posteriori*) ; Rosenfeld *et al.*, 2016 (99) (amalgame d'indications variées de dosage pour lesquelles le diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques n'impliquait que le tiers des sujets ; impact pratique du dosage présenté globalement sans distinction du contexte de prescription).

¹¹⁴ Observations de pratique publiées sous forme d'article et non prises en compte : Turvill *et al.*, 2012 (100) (sélection rétrospective et disjointe de dosages en fonction de leur caractère positif ou négatif conduisant à constituer deux populations distinctes) ; Seenan *et al.*, 2015 (101) (constitution rétrospective d'un sous-groupe de sujets associés à un dosage de calprotectine compris uniquement entre 100 et 200 µg/g).

¹¹⁵ La prescription de calprotectine a été effectuée par des gastro-entérologues en totalité dans la série de Kennedy *et al.* (102) et pour partie dans la série de McFarlane *et al.* (103, 104).

interprétés selon des seuils de normalité de 50 à 100 µg/g ; près de la moitié des séries recensées ont associé ce seuil à une zone grise¹¹⁶ s'étendant très variablement de 50 à 250 µg/g. Walker *et al.* et Taylor *et al.* ont recensé de 2,2 à 5,7 % d'échecs techniques¹¹⁷. En moyenne, près de 70 % des dosages de calprotectine colligés par série ont été qualifiés de normaux, les pathologies digestives organiques impliquant moins de 10 % des effectifs testés et les MICI moins de 5 % d'entre eux (tableau 4).

A l'issue d'un suivi variable, il a été observé dans ces séries qu'en moyenne près de 25 % des sujets présentant un dosage de calprotectine « normal » avaient été référés malgré ce résultat à une consultation de gastro-entérologie ou à une exploration endoscopique ; parallèlement, une moyenne de 25 à 30 % des sujets présentant une concentration augmentée en calprotectine n'ont pas été référés à une consultation de gastro-entérologie ou à une endoscopie (tableau 4). **Près d'un tiers des sujets des séries analysées auraient ainsi fait l'objet d'une prise en charge contraire à celle qui aurait dû être décidée à partir de leur dosage de calprotectine.**

Les séries identifiées ont également colligé d'autres observations utiles à cette évaluation :

- l'absence de conditions de réalisation définies par le *NICE* a conduit à des pratiques hétérogènes de dosage de calprotectine au Royaume-Uni ce qu'ont directement souligné plusieurs professionnels britanniques (112, 115, 116) ;
- certaines séries ont rapporté que la répétition de dosages de calprotectine initialement positifs ou en zone grise avait modifié la décision de prise en charge dans 30 à 50 % des cas, laissant ainsi suspecter l'existence d'une variabilité intra-individuelle significative pouvant compromettre pour partie la valeur décisionnelle de ce marqueur (1, 110, 112) ;
- d'autres séries ont souligné qu'environ 20 à 30 % des dosages mis en œuvre n'étaient pas conformes aux critères cliniques de prescription prévus (112, 114, 117, 118) ;
- quelques auteurs ont enfin comparé le volume de référés en service de gastro-entérologie entre deux périodes impliquant ou non le recours à un dosage de calprotectine, ne notant pas à cette occasion de différence de volume d'activité (111, 119).

► Opinions publiées

L'impact du dosage de calprotectine sur les pratiques endoscopiques n'est pas analysé dans les recommandations de bonne pratique identifiées (*cf.* p26) et il n'est que ponctuellement évoqué dans les évaluations technologiques analysées (*cf.* p26). Celles-ci ont souligné qu'elles n'avaient pas identifié de données valides démontrant l'impact décisionnel du dosage de calprotectine en particulier sur les volumes d'endoscopie mises en œuvre.

¹¹⁶ Walker *et al.* avaient prévu d'utiliser une zone grise mais ont constaté qu'elle n'était pas prise en compte en pratique renonçant dès lors à interpréter les résultats observés en fonction de cette zone grise (48).

¹¹⁷ Certaines séries antérieures à 2015 ont fait état de 20 % d'échecs techniques (114).

Tableau 4. Caractéristiques principales des observations de pratique non comparatives publiées en date de ce rapport (11 séries de cas, n=5748).

Auteurs (année ; pays)	POPULATION INCLUSE					DOSAGE DE CALPROTECTINE			DOSAGES NEGATIFS		DOSAGES POSITIFS	
	série de cas	suivi prévu <i>en mois</i>	n =	MICI	pathologies organiques	seuil <i>µg/g</i>	zone grise <i>µg/g</i>	dosages négatifs %	référés %**	endoscopie [⌘] %**	non référés	sans endoscopie [⌘]
				%*	%*						%**	%**
Conroy <i>et al.</i> (2018, UK) (107)	<i>rétrospective</i>	18	410	2,7	4,1	50	non	63,9	26,7	18,7	14,9	34,5
Faulkes <i>et al.</i> (BSG 2018, UK) (109)	<i>rétrospective</i>	nr	506	4,3	nr	60	60-150	61,7	24,0	nr	25	nr
Turvill <i>et al.</i> (2018, UK) (110)	<i>rétrospective</i>	6	951	5	8	100	100-250	85	20,0	nr	nr	14
Walker <i>et al.</i> (2018, UK) (48)	<i>prospective</i>	12	789	6	13	100	abandonnée	83	33	30,3	25,8	24,2
Högberg <i>et al.</i> (2017, Suède) (106)	<i>prospective</i>	24	373	2,7	4,8	100	non	60,1	nr	16,1	nr	18,8
Taylor <i>et al.</i> (BSG 2017, UK) (111)	<i>rétrospective</i>	nr	410	3,9	nr	50	50-100	76	11	nr	35	nr
Penman <i>et al.</i> (BSG 2016, UK) (112)	<i>rétrospective</i>	nr	183	nr	nr	50	50-100	nr	9	nr	46	18
Williams <i>et al.</i> (2016, UK) (105)	<i>rétrospective</i>	nr	308	3,9	4,9	50	non	68,2	20,5	nr	29,6	nr
Kennedy <i>et al.</i> (2015, UK) (102)	<i>rétrospective</i>	36	581	nr	nr	50	non	68	nr	50,6	nr	nr
McFarlane <i>et al.</i> (2015, UK) (103) (104)	<i>rétrospective</i>	12	275	7,2	nr	50	50-250	75,6	40	nr	nr	nr
Pavlidis <i>et al.</i> (2013, UK) (108)	<i>rétrospective</i>	12	962	4	10	50	non	71	26	12	18	44

* : proportions exprimées en fonction de l'effectif total de sujets associés à un résultat de dosage de calprotectine

** : proportions exprimées par rapport au total des dosages négatifs ou positifs recensés

⌘ : explorations endoscopiques basses de tout type (coloscopies ou rectosigmoidoscopies) ou à défaut coloscopies uniquement prises en compte

nr : critère non renseigné / MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale / UK : *United Kingdom*

3.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS

3.3.1 Parties prenantes professionnelles

Les conseils nationaux professionnels (CNP) d'hépatogastroentérologie (CNPHG), de pédiatrie (CNPP) et de biologie médicale (CNP de BM) ont été consultés afin de recueillir leur opinion concernant l'ensemble des données réunies dans ce rapport (réponses reçues reproduites en annexe 11) ; seuls le CNPHGE et le CNP de BM se sont positionnés dans ce champ de pratique adulte, le CNPP ayant limité ses réponses aux seules données pédiatriques (cf. p46).

► Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale

- Le CNPHGE a souligné son constat à l'issue de l'analyse factuelle de la HAS qu'« *il n'existe aucune étude disponible d'ampleur significative permettant de répondre à la problématique de la note de cadrage, à savoir les performances du dosage de la [calprotectine fécale] chez des sujets de moins de 50 ans ayant des symptômes digestifs chroniques et une CRP normale¹¹⁸* » ; ce CNP a souligné que « *le recrutement des études publiées concernent des situations où le diagnostic de MICI est plus élevé que dans la situation examinée¹¹⁹* » par ce rapport.
- L'expérience du dosage de calprotectine serait limitée en France à « *quelques centres experts puisque ce dosage n'est pas pris en charge¹²⁰* » ; il n'existe dès lors aucun consensus professionnel français établi et diffusé autour des caractéristiques clés du dosage de calprotectine à savoir son seuil d'interprétation ou encore le niveau minimal de sensibilité/spécificité qu'il convient d'exiger de ce dosage en population adulte et en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques¹²¹.
- A défaut, le CNPHGE et le CNP de BM ont estimé¹²² que le seuil de normalité bas fixé à 50 µg/g pourrait selon eux permettre de restreindre les faux négatifs de calprotectine à des « *formes frustrées [de MICI] avec des lésions endoscopiques minimales* » qui « *ne requièrent pas une prise en charge d'urgence* » ; les « *faux positifs* » de calprotectine pourraient quant à eux exposer les sujets concernés à un risque de 1/1 000 à 1/10 000 de perforation ou hémorragie due à une endoscopie diagnostique conduite chez un sujet de moins de 50 ans¹²³.
- L'hétérogénéité des estimations diagnostiques de calprotectine disponibles a été imputée par le CNPHGE¹²⁴ aux « *grandes variations inter- et intra-individuelles* » de calprotectine et a été imputé plus largement par le CNP de BM à des facteurs très divers de variabilité pré-analytique, analytique et post-analytique (notamment méthode d'extraction, de calibration, type d'anticorps utilisés, seuils variables utilisés) ; afin de limiter cette variabilité, le CNPHGE a préconisé de standardiser les modalités de prélèvement fécal (recours notamment aux « *selles du matin, conservées brièvement à température ambiante, à distance de la prise d'AINS ou d'une préparation colique, susceptibles tous deux de modifier le résultat* ») ; le CNP de BM n'a de son côté effectué aucune proposition en ce sens.
- Le CNPHGE a centré ses réponses sur son objectif de voir réduire, grâce au dosage de calprotectine, le volume d'endoscopies mises en oeuvre en présence de troubles fonctionnels ; le CNPHGE a mis en avant à cet effet sa préoccupation de pouvoir disposer d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative maximale de calprotectine ; en l'absence de consensus établi à ce sujet, ce CNP a estimé¹²⁵ « *[qu']une VPN de 95 % constituerait un seuil idéal¹²⁶ chez les patients adultes* » ; le CNPHGE a toutefois précisé qu'à son sens « *il est évident qu'un seul dosage*

¹¹⁸ Cf. réponses du CNPHGE à la question A8 en annexe 11.

¹¹⁹ Cf. réponse du CNPHGE à la question A2, annexe 11.

¹²⁰ Cf. réponse du CNPHGE à la question A3, annexe 11 ; cf. également réponse à la question A16 indiquant « *Puisque ce dosage n'est pas remboursé dans cette indication en France, il n'est pas utilisé (CQFD).* »

¹²¹ A défaut, le CNP de BM préconise une sensibilité et une spécificité minimale de 60 %, sans toutefois argumenter cette valeur seuil (cf. réponse aux questions A3 et A5, annexe 11).

¹²² Cf. réponse à la question A4, annexe 11.

¹²³ Cf. réponse à la question A6, annexe 11.

¹²⁴ Cf. réponses aux questions A7 et A24, annexe 11.

¹²⁵ Cf. réponse du CNPHGE à la question A10, annexe 11.

¹²⁶ De son côté, le CNP de BM a proposé un minimum de VPN de 90 % (cf. réponse à la question A10, annexe 11).

de [calprotectine fécale] ne permettra jamais d'atteindre une VPN aussi élevée » ; à défaut, le CNPHGE a alors proposé de répéter les dosages de calprotectine fécale qui se trouveraient initialement en « zone grise » afin d'optimiser potentiellement de la sorte la sensibilité et la VPN de ce marqueur ; le CNPHGE n'a néanmoins cité aucun essai ayant démontré l'efficacité diagnostique et l'impact sur le volume d'endoscopies d'une telle stratégie de répétition de dosages ; il convient de rappeler à ce sujet qu'aucun essai publié et analysé dans ce rapport n'a appliqué de zone grise d'interprétation (cf. p18).

- Le CNPHGE a parallèlement souligné¹²⁷ que « la spécificité de la [calprotectine fécale] pour le diagnostic de MICI est faible puisqu'elle peut être augmentée par nature... dans n'importe quel type d'inflammation intestinale » ; le CNPHGE a alors jugé que « ni la spécificité, ni la VPP [de calprotectine] ne sont dans cette situation des critères suffisants pour décider d'une exploration coloscopique¹²⁸. L'objectif est à l'inverse d'éviter une exploration invasive inutile ».

► Conditions de réalisation du dosage de calprotectine fécale

- En l'absence de consensus préexistant, les CNP consultés ont fait état de propositions pour partie divergentes au sujet des conditions de réalisation à envisager pour le dosage de calprotectine fécale :
 - le CNPHGE a ainsi estimé que ce dosage doit reposer sur une technique ELISA, cette technique étant celle qui a été appliquée et diffusée en recherche clinique et en pratique ; le CNPHGE a alors considéré que le recours à une autre technique de dosage « imposerait au préalable des études d'équivalence avec la méthode ELISA » ; à l'inverse, le CNP de BM a jugé que l'utilisation de techniques autres qu'ELISA était d'ores et déjà possible¹²⁹ ; le CNP de BM avait toutefois préconisé lors du cadrage que « les tests de dosage rapide (immuno-chromatographiques) ne devraient pas être pris en compte dans cette évaluation » de la HAS.
 - le CNPHGE et le CNP de BM ont tous deux considéré que le seuil de « normalité » de calprotectine fécale devait être de 50 µg/g sous réserve toutefois d'associer cette valeur à une « zone grise » d'interprétation¹³⁰ (cf. supra) ; le CNPHGE a justifié cette orientation en indiquant que, contrairement à la logique des essais actuellement disponibles, un « seuil discriminant de façon binaire MICI et l'absence de MICI n'existe pas » ; le CNPHGE a alors suggéré d'appliquer une zone grise d'interprétation devant s'étendre de 50 à 100 µg/g ; le CNP de BM a de son côté proposé une zone grise plus large car s'étendant de 50 à 200 µg/g ; au-delà de cette divergence, ces deux CNP ont préconisé de répéter tout dosage de calprotectine fécale qui serait initialement situé en zone grise ; le CNP de BM a proposé à cet effet que ce deuxième dosage s'effectue sous un délai d'un mois alors que le CNPHGE n'a de son côté proposé aucun délai de répétition de dosage ; aucun de ces CNP n'a par ailleurs précisé quelle part de dosages il conviendrait d'attendre initialement puis une seconde fois en zone grise ni l'attitude qu'il conviendrait d'appliquer en cas de second résultat en zone grise (référé en endoscopie ? surveillance ? traitement d'épreuve ?) ; alertés sur l'absence d'utilisation de zone grise dans les essais analysés et sur l'absence de recommandation industrielle ou professionnelle à ce sujet, ces deux CNP n'ont fait état d'aucun essai clinique permettant d'estimer et de valider l'impact diagnostique de leur préconisation de zone grise.

► Impact organisationnel du dosage de calprotectine fécale

- Les CNP consultés ont fait état de l'absence de donnée française consacrée à l'acceptabilité du dosage de calprotectine fécale par des patients adultes en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques¹³¹ ; le CNPHGE a toutefois souligné que « si l'on tient compte de l'acceptabilité du test fécal proposé dans le cadre du dépistage du cancer colorectal en population

¹²⁷ Cf. réponse du CNPHGE à la question A5, annexe 11.

¹²⁸ Cf. réponse du CNPHGE à la question A8, annexe 11.

¹²⁹ Cf. réponse à la question A21, annexe 11.

¹³⁰ Cf. réponses aux questions A8, A10, A23 et A24, annexe 11.

¹³¹ Cf. réponse à la question A15, annexe 11.

générale française, il est probable que l'acceptabilité du dosage de la [calprotectine fécale] dans notre pays soit beaucoup plus faible que dans les pays du Nord de l'Europe ».

- L'impact organisationnel actuel du dosage de calprotectine sur les pratiques françaises est également inconnu tant en ce qui concerne la proportion d'adultes référés en consultation de gastro-entérologie qu'en ce qui concerne l'impact de ce dosage sur le volume d'endoscopies mises en œuvre¹³² ou sur le délai de diagnostic de MICI¹³³.

► Positionnement global des CNP consultés

Prescription en médecine générale

- Le CNPHGE a considéré que le dosage de calprotectine constituait en médecine générale un acte en recherche clinique et il a estimé au-delà que la prescription de ce dosage en soins primaires pourrait être source de surprescription par mésusage¹³⁴.
- De son côté, le CNP de BM a jugé à l'inverse que la prescription du dosage de calprotectine était indiquée et validée en médecine générale, sans toutefois argumenter cette position.

Prescription en consultation spécialisée de gastro-entérologie

- Dans un souci d'une « médecine de moins en moins invasive », le CNPHGE et le CNP de BM ont considéré que le dosage de calprotectine fécale constitue selon eux un acte validé et indiqué en consultation spécialisée de gastro-entérologie et en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques de sujets adultes de moins de 50 ans se présentant sans signe clinique d'alarme ni CRP élevée.
- Le CNPHGE et le CNP de BM ne disposent toutefois pas de données leur permettant d'estimer la population cible qu'il conviendrait d'associer à ce champ de prescription¹³⁵ en pratique française si la prise en charge actuelle du dosage de calprotectine en établissements de santé venait à être étendu à l'avenir à la médecine de ville grâce à son inscription à la NABM.

¹³² Cf. réponse à la question A16, annexe 11.

¹³³ Cf. réponse à la question A17, annexe 11.

¹³⁴ « Si ce dosage était utilisé en soins primaires, la crainte serait qu'il ne soit pas limité au diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques chez des sujets de moins de 50 ans, mais proposé dans de très nombreuses autres indications rencontrées en pathologie digestive » ; cf. réponses du CNPHGE aux questions A12 & A26 en annexe 11.

¹³⁵ Cf. réponse à la question A28, annexe 11.

3.3.2 Associations de patients concernées

L'association des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII¹³⁶) et l'association François Aupetit « *des malades et proches mobilisés pour lutter contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* » (AFA¹³⁷) ont été consultées afin de recueillir leur opinion concernant les données réunies dans ce rapport (cf. réponses en annexe 11).

► Connaissance des pratiques en vigueur

- L'APSSII comme l'AFA n'ont connaissance d'aucune enquête réalisée en France au sujet des pratiques de dosage de calprotectine fécale ; ces associations ne sont ainsi pas en mesure de préciser le volume annuel de dosages réalisés hors établissement en étant à la charge des patients (l'AFA a estimé qu'un tel dosage serait facturé en moyenne environ 60 € aux patients) ; à défaut, l'APSSII a considéré qu'environ 10 % des diagnostics initiaux de SII pourraient s'accompagner d'un tel dosage, les formes sévères avec diarrhée étant *a priori* en premier lieu concernées ; de son côté, l'AFA a conduit dans le cadre de sa consultation une enquête d'opinion à laquelle 245 de ses 8 461 membres ont répondu, les deux tiers de ces répondants rapportant avoir effectué un à plusieurs dosages de calprotectine par an (Crohn/RCH ≈ 70/30) ; un quart de ces répondants a en outre indiqué avoir effectué un dosage de calprotectine lors du diagnostic de leur MICI, ces dosages ayant été effectués en établissements pour près des deux tiers des répondants.
- L'APSSII a estimé que le dosage de calprotectine est accessible sur tout le territoire français et que les patients ne rencontrent pas de difficulté pratique de prélèvement fécal ce qu'ont confirmé 90 % des répondants dans l'enquête diligentée par l'AFA ; 10 % de ces répondants ont toutefois souligné l'inadéquation du matériel de recueil et de transport qui leur est distribué¹³⁸ et la contrainte que représente l'acheminement à l'hôpital du prélèvement fécal réalisé ; certains répondants ont en outre ponctuellement fait état à ce sujet de contraintes fortes de délai d'acheminement à respecter (<1 à 24 heures).
- Le délai d'obtention de résultat de dosage de calprotectine serait variable d'un établissement à l'autre et il demanderait en moyenne 3 à 10 jours hors établissement.
- L'APSSII comme l'AFA n'ont connaissance d'aucune demande de répétition de dosages qui seraient initialement douteux (*i.e.*, en zone grise) ; l'APSSII a souligné à ce sujet que « *si le résultat du dosage est anormal, d'autres examens sont prescrits (coloscopie...)* ».
- Ces deux associations et notamment l'AFA ont souligné que « *la CRP est l'examen de routine en initial comme en suivi* ».
- L'APSSII et l'AFA ont déclaré n'avoir contribué à aucun financement d'essai consacré au dosage de calprotectine fécale (l'AFA a indiqué disposer d'un budget annuel de 250 000 € par an dédié au financement de projets de recherche académique).

► Informations dont disposent les patients au sujet du dosage de calprotectine

- L'AFA a indiqué que dans le cadre des MICI « *les professionnels ne diffusent pas d'information pédagogique auprès des patients* » ; de son côté, l'APSSII a précisé avoir repris sur son site les conseils de pratique professionnelle émis en 2016 par la SNFGE et précisant que la calprotectine est une option non remboursée pouvant être utile au diagnostic initial de SII avec diarrhées prédominantes.
- L'AFA comme l'APSSII se déclarent rarement sollicitées par les patients au sujet de la calprotectine, les sollicitations reçues à ce sujet représentant pour l'AFA une vingtaine de questions par an ciblant essentiellement la prise en charge et l'interprétation du dosage ; les discussions

¹³⁶ 778 adhérents en 2019, association non agréée créée en 2010 (budget 2019 : 43 800 € ; association déclarant n'avoir reçu aucun financement d'industriels impliqués par le dosage de calprotectine fécale ; cf. annexe 11).

¹³⁷ 8461 adhérents en 2019, association disposant d'un agrément national créée en 1984 (budget 2019 : 1,5 millions € ; association ayant reçu 2000 € en 2016 par un industriel impliqué par le dosage de calprotectine ; cf. annexe 11).

¹³⁸ Pot de prélèvement jugé notamment trop petit.

consacrées à la calprotectine sur les forums de ces associations seraient également récentes, rares (< 2 à 3 pour mille discussions recensées) mais consultées plusieurs milliers de fois.

- L'AFA et l'APSSII ont en outre indiqué que les patients n'étaient à leur sens pas informés des interrogations existant autour du seuil d'interprétation à privilégier, autour de la technique de dosage à privilégier et au sujet de l'existence de différents jugements internationaux autour de la calprotectine ; ces associations ont également considéré que les patients ne recevaient actuellement pas d'information concernant la fréquence et les conséquences potentielles des faux positifs/négatifs de calprotectine ; ces deux associations ont déclaré ne pas être elles-mêmes en mesure de préciser la fréquence de faux négatifs et de faux positifs qu'il convient d'attendre de ce dosage ; AFA et APSSII ont jugé dans ce contexte qu'il était nécessaire de renforcer l'information dispensée auprès des patients au sujet du dosage de calprotectine
- Interrogée sur la justification faite auprès des patients d'un recours à un dosage de calprotectine dans le cadre du diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques, l'AFA a fait état de « *deux récits recueillis dans les forums avec des discours de professionnels discordants* » ; de son côté, l'APSSII a indiqué que ce dosage ciblait dans ce contexte un profil particulier de patients présentant « *des diarrhées avec altération importante de la qualité de vie et une mauvaise réponse aux traitements classiques avant une coloscopie* » et « *plus rarement* » des sujets pour qui il persiste un doute après une endoscopie initiale incomplète (pas de biopsies réalisées ou absence d'exploration de l'intestin grêle) et pour qui se pose la question de refaire ou non des examens.

► **Attentes des patients ciblant le dosage de calprotectine fécale**

- L'attente principale des patients lors de troubles digestifs chroniques est selon l'AFA d'aboutir à un diagnostic le plus rapide possible ; cette association a ainsi souligné que « *chaque patient sait que la coloscopie et la vidéocapsule du grêle sont les examens indispensables pour diagnostiquer une MICI* », la calprotectine devant servir dans ce contexte à éviter de recourir à une endoscopie en cas et de SII ou à accélérer au contraire cette endoscopie en cas de résultat de dosage de calprotectine positif ; l'APSSII confirme de son côté cette attente de diagnostic plus rapide et plus fiable, soulignant notamment qu'il « *n'est pas rare qu'après des examens réalisés et y compris la coloscopie, les patients reçoivent le message suivant « vous n'avez rien » sans même mentionner le diagnostic de SII* ».
- Informées des conséquences potentielles attribuées aux résultats faux négatifs et faux positifs de dosage de calprotectine, l'AFA et l'APSSII n'ont pas souhaité prendre position autour de la proportion maximale d'erreurs de ce type qui leur semble en tant que patients acceptable.
- L'AFA et l'APSSII ont enfin estimé que l'acceptabilité en pratique des dosages de calprotectine est « bonne » si le dosage intervient dans le cadre d'une prise en charge par la collectivité ; l'APSSII a considéré en particulier que la prise en charge actuelle limitée aux dosages réalisés en établissement de santé est source d'iniquité notamment pour le SII qui serait suivi en soins primaires dans une proportion importante (≈ 40 % des cas selon une enquête de l'APSSII conduite en 2013 auprès de 222 sujets) ; l'AFA a quant à elle souligné l'attente des patients que le dosage de calprotectine soit largement pris en charge quel que soit le secteur de soins.

4. Résultats en population pédiatrique



Intérêt diagnostique (Qa)	<i>données objectives publiées</i>	p 38
	<i>opinions publiées</i>	p 43
Impact organisationnel (Qb)	<i>acceptabilité du prélèvement fécal</i>	p 45
	<i>impact organisationnel</i>	p 45
Opinions des parties prenantes consultées par la HAS		p 46

4.1 Intérêt diagnostique (Qa)

4.1.1 Données objectives publiées

► Recherche et sélection bibliographique

Sept méta-analyses ont évalué pour tout ou partie l'intérêt du dosage de calprotectine pour le diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques présentés par des sujets pédiatriques (28, 29, 31, 120-123). Ces méta-analyses sont largement communes à celles identifiées en population adulte (cf. p15). Elles sont par conséquent associées aux mêmes limites (annexe 12) : *i*) elles reposent ainsi sur des recherches bibliographiques caduques qui n'ont pas tenu compte des deux à douze dernières années de publication ; *ii*) elles se sont par ailleurs appuyées sur des sélections divergentes d'essais qu'elles ont souvent associés à un facteur de risque élevé de biais ; *iii*) elles ont enfin fréquemment amalgamé les résultats identifiés sans tenir compte des différences de seuil utilisé dans les études *princeps*. Cette évaluation n'a dès lors pas pu s'appuyer sur ces synthèses antérieures.

La HAS a mené dans ce contexte une nouvelle recherche bibliographique qui lui a permis d'identifier cinq essais répondant aux critères de sélection définis lors de la phase de cadrage de ce sujet¹³⁹ (2000-2018, critères détaillés en annexe 3, figure 2) (1). Dans ces essais, tous prospectifs, les dosages de calprotectine ont été ainsi interprétés en fonction d'un seuil choisi indépendamment des résultats observés et le statut clinique des sujets, inconnu à l'inclusion, a été défini à l'issue d'une exploration endoscopique de référence. Ces essais ont été publiés par Diamanti *et al.* (n=197) (124), Ashorn *et al.* (n=55) (125), Sidler *et al.* (n=61) (126), Canani *et al.* (n=45) (127) et par Fagerberg *et al.* (n=36) (128).

► Risques de biais associés aux essais identifiés

Les cinq essais identifiés, tous de faible effectif, ont été menés de façon monocentrique il y a dix voire vingt ans à l'étranger. Leur niveau de risque de biais a été analysé en adaptant la grille du QUADAS 2 à l'évaluation du dosage de calprotectine (annexe 13) (27). Cette analyse a conduit à exclure l'étude d'Ashorn *et al.* (n=55) en raison de son risque élevé de biais¹⁴⁰ (125). **Les quatre autres essais, tous à risque incertain de biais¹⁴¹, ont été inclus dans ce rapport** (n=339, tableau 5, cf. figure 2 p16).

¹³⁹ Les motifs de non inclusion des essais diagnostiques identifiés sont détaillés en annexe 12.

¹⁴⁰ Exclusion non justifiée de 25 % des sujets inclus (analyse détaillée en annexe 13 ; effectif d'essai : n=55).

¹⁴¹ Cf. annexe 13 ; en résumé, les informations publiées par Sidler *et al.* ne permettent pas de garantir que le seuil de positivité de calprotectine a été choisi indépendamment des résultats observés et que les endoscopies de référence ont été conduites en insu de ces résultats ; Canani *et al.* n'ont pas fait état de critères médicaux explicites de sélection, ni d'un choix émis avec certitude avant essai du seuil de dosage de calprotectine, ni d'une conduite en insu des endoscopies de référence ; Fagerberg *et al.* n'ont pas décrit de procédure explicite de sélection des sujets inclus ; Diamanti *et al.* ont quant à eux estimé les performances de calprotectine en moyennant les concentrations mesurées sur plusieurs prélèvements fécaux (un prélèvement unique est prévu en pratique).

Tableau 5. Caractéristiques principales des essais diagnostiques pédiatriques analysés dans ce rapport (cf. analyse détaillée en annexe 14).

	Diamanti <i>et al.</i> (124)	Sidler <i>et al.</i> (126)	Canani <i>et al.</i> (127)	Fagerberg <i>et al.</i> (128)
Effectif analysé (n=)	197	61	45	36
Risque de biais (QUADAS 2, annexe 13)	incertain	incertain	incertain	incertain
Motifs d'inclusion				
<i>formulation principale</i>	"patients suspects de MICI"	"évaluation d'une suspicion de MICI"	"enfants présentant une suspicion de MICI"	"détecter une inflammation colorectale"
<i>signes clinique d'alarme admis</i>	inclusion si ≥ 1 signe d'alarme	rectorragie	nr	nr
<i>marqueur sanguin anormal admis ou recherché</i>	oui	nr	nr	oui
Caractères épidémio-cliniques décrits				
<i>âge (étendue en années)</i>	1 à 18	2,2 à 16	nr	6,5 à 17,8
<i>rectorragie (%)</i>	nr	44	nr	69
Dosage de calprotectine				
<i>nombre de prélèvements fécaux</i>	2*	1	≥ 1 ?	1
<i>technique de dosage</i>	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
<i>test utilisé</i>	Calprest®	PhiCa®	Calprest®	Calprest®
<i>seuil de positivité ($\mu\text{g/g}$)</i>	100	50** ?	95,3** ?	50
Exploration endoscopique de référence				
<i>iléo-coloscopie effective (%)</i>	nr	100	nr	78
Diagnostics				
<i>MICI (%)</i>	59	51	60.	55
<i>troubles fonctionnels (%)</i>	14	23	18	14

nr : non renseigné / * : les auteurs ont effectué la moyenne des deux concentrations mesurées / ** : les informations publiées ne permettent pas de certifier que ce seuil a été choisi avant le début des inclusions.

► Transposabilité médicale des estimations disponibles (annexe 14, tableau 5)

Problème posé par le profil clinique des sujets inclus dans les essais analysés

Les études pédiatriques disponibles ne répondent pas directement au questionnement que les professionnels ont adressé à la HAS. Ces études ont en effet évalué le dosage de calprotectine comme test de confirmation d'une suspicion principale de MICI émise auprès de sujets à haut risque référés en centres tertiaires¹⁴² alors que les professionnels français envisagent ce dosage comme test de rattrapage à appliquer en soins primaires ou secondaires auprès de sujets présentant un faible risque de MICI. Ainsi et contrairement au positionnement attendu en pratique française (cf. p 11), aucune des sélections mises en œuvre dans les essais analysés n'a ciblé les sujets présentant un dosage normal de protéine C réactive, l'augmentation de ce marqueur faisant au contraire partie des critères d'inclusion¹⁴³ et des caractères observés¹⁴⁴ (figure 1, p5). Dans le même sens, les suspicions de MICI ont été émises à partir de signes d'alarme pris parfois directement comme critères d'inclusion¹⁴⁵ alors que les professionnels destinent le dosage de calprotectine à des sujets sans signe d'alarme. Dans cette logique, 80 % des sujets des essais présentaient une pathologie organique impliquant le plus souvent une MICI¹⁴⁶ alors qu'en pratique française ces MICI ne devraient concerner qu'une minorité des sujets soumis à un dosage de calprotectine (cf. p12). Dans ce même sens, près de 75 % des sujets des essais étaient liés à une concentration médiane de calprotectine supérieure à 1 200 µg/g alors que la norme la plus souvent admise n'est que de 50 µg/g : les « malades » inclus dans ces essais présentaient donc une activité inflammatoire particulièrement importante ce qui favorise l'émergence de performances optimales de calprotectine (risque élevé de biais de spectre¹⁴⁷). Ces arguments rendent au final la transposabilité des résultats identifiés soumise à réserve, ces résultats présentant un **risque élevé de surestimation des performances devant être attendues en pratique française**.

Une nécessité médicale de reformulation des estimations publiées

Les essais analysés ont estimé les performances de calprotectine en distinguant les MICI des non MICI¹⁴⁸. Les professionnels consultés lors du cadrage ont néanmoins souligné que l'intérêt de ce dosage ne devait être estimé qu'en différenciant les pathologies organiques à composante inflammatoire des autres : la calprotectine n'est en effet pas un marqueur de MICI mais est un marqueur non spécifique de pathologies à composante inflammatoire très diverses (cf. p4). Le classement MICI vs non MICI présente par conséquent deux limites majeures : il contraint à contredire la validité biologique du dosage de calprotectine¹⁴⁹ et il ne répond pas au questionnement global qui intéresse le praticien (Le sujet examiné est-il associé à une suspicion de pathologie organique à composante inflammatoire qui justifie de l'adresser à une endoscopie ?). Les sensibilités/spécificités publiées ont par conséquent été recalculées dans ce rapport à partir des données disponibles¹⁵⁰ et en ciblant, pour les « malades », l'ensemble des pathologies organiques à composante inflammatoire¹⁵¹ ; cette reformulation n'a pas

¹⁴² Service hospitalier de gastro-pédiatrie.

¹⁴³ Diamanti *et al.* et Fagerberg *et al.* évoquent la présence de marqueurs sanguins anormaux comme critère d'inclusion.

¹⁴⁴ Environ un tiers et un quart des effectifs respectifs des essais de Canani *et al.* et de Fagerberg *et al.* (annexe 14).

¹⁴⁵ Critères explicitement mentionnés par Diamanti *et al.* et par Sidler *et al.* (annexe 14).

¹⁴⁶ En moyenne, les troubles fonctionnels ne concernaient qu'un sujet sur six inclus (tableau 5).

¹⁴⁷ Les caractères cliniques des sujets testés influencent le niveau de performance diagnostique observé.

¹⁴⁸ Fagerberg *et al.* ont plus largement différencier les pathologies inflammatoires des pathologies non inflammatoires.

¹⁴⁹ Un dosage positif de calprotectine observé par exemple lors de cancer à composante inflammatoire sera classé en faux positif au travers du classement « MICI vs non MICI » alors que ce marqueur est dûment positif et que la pratique cherchera naturellement à identifier ce type de situation pour adresser le patient concerné à une endoscopie.

¹⁵⁰ Diamanti *et al.* ont indiqué que les sujets du « groupe B » présentaient une muqueuse normale à l'endoscopie ; il a donc été considéré que ces sujets symptomatiques présentaient une pathologie non organique (124).

¹⁵¹ Pour ce faire, il a été nécessaire d'associer aux MICI dans la catégorie « pathologies organiques » : les sujets présentant une colite non spécifique ou une hyperplasie lymphoïde (n=52) dans l'étude de Diamanti *et al.* (n=197) ; les sujets présentant une allergie alimentaire (n=5) ou une entérocolite infectieuse (n=4) dans l'étude de Canani *et al.* (n=45) ; les sujets présentant une allergie alimentaire (n=4) ou une spirochétose (n=1) dans l'étude de Fagerberg *et al.* (n=36).

été possible pour l'essai de Sidler *et al.* faute de précisions suffisantes ; **cette évaluation n'a donc pu s'appuyer que sur trois essais ayant inclus 278 sujets pédiatriques.**

► Transposabilité technique des tests diagnostiques mis en œuvre (annexe 14, tableau 5)

Prélèvement fécal et dosage de la concentration en calprotectine

Plusieurs caractéristiques clés des dosages de calprotectine n'ont pas été décrites¹⁵² dans les essais analysés. Sous cette réserve, ces dosages auraient été le plus souvent réalisés sur échantillons congelés par technique *ELISA* et à partir d'un test *Calprest*^{®153}, *a priori* sans échec technique ; les concentrations mesurées ont été interprétées selon deux seuils de 50 µg/g (Fagerberg *et al.*, figure 6) et d'environ¹⁵⁴ 100 µg/g¹⁵⁵ (Canani *et al.*, Diamanti *et al.*) sans zone grise associée ; il n'est toutefois pas possible de garantir que Canani *et al.* ont fixé ce seuil avant inclusion (annexe 14 ; tableau 5). Ces descriptions partielles rendent au final la transposabilité technique des dosages de calprotectine incertaine.

Exploration endoscopique de référence

Les essais sélectionnés n'ont le plus souvent précisé ni les modalités ni la qualité de la préparation colique mise en œuvre, ni le type d'anesthésie utilisée, ni la proportion de sujets sans exploration iléale, ni enfin le nombre de biopsies effectuées par sujet ; seul un essai a en outre fait état d'explorations hautes concomitantes alors que la SFED comme l'*ECCO* recommandent de les systématiser (130, 131). Ces nombreux manques ne permettent pas au final de juger la transposabilité technique des endoscopies conduites dans les essais analysés.

► Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine

L'extraction des résultats identifiés a conduit à constater certaines erreurs commises dans les essais publiés¹⁵⁶ ainsi que des divergences survenant entre les méta-analyses antérieures qui ont été utilisées comme contrôle externe¹⁵⁷. Pour minimiser le risque d'erreur, une triple extraction a été mise en œuvre dans ce rapport en privilégiant les données originales publiées.

Parmi les essais analysés, l'un s'est référé à un seuil de 50 µg/g¹⁵⁸ et les deux autres ont privilégié une valeur de 100 µg/g (tableau 6, figure 6). Ce manque d'essais valides et ces seuils variés n'ont au final pas permis de mener de procédure de méta-analyse. Les conséquences de ce manque d'essais se trouvent au-delà aggravées par les faibles effectifs inclus dans chacun d'eux (effectif médian/essai, n=53 ; tableau 6).

¹⁵² cf. analyse détaillée en annexe 14, caractéristiques non précisées : conditions de prélèvements fécaux ; conditions d'acheminement au laboratoire (durée ? température de conservation ?) ; méthode de calibration ; méthode d'extraction ; gamme de mesures des kits de dosage utilisés ; recours ou non à des dilutions.

¹⁵³ Ce test serait distribué en France selon un recensement publié en 2017 par les professionnels (129).

¹⁵⁴ Canani *et al.* évoquent l'utilisation d'un seuil de 95,3 µg/g (tableau 5) (127).

¹⁵⁵ Les deux essais concernés par ce seuil le plus élevé n'ont pas suivi les consignes de l'industriel du test utilisé qui recommande d'appliquer un seuil de 50 µg/g ; <http://www.calprotectintest.com/english/calprest.html> (mai 2018).

¹⁵⁶ Essai de Canani *et al.* (127) : dans la publication, la figure 1 ne montre aucun faux négatif de calprotectine alors que le tableau 2 rapporte une sensibilité imparfaite ; Canani *et al.* ont précisé ultérieurement que la figure était erronée (120) (les données du tableau 2 ont donc été prises en compte) ; les données du tableau 2 conduisent à estimer que deux cas d'entérocolite infectieuse présentaient un dosage positif alors que le texte associé fait état de trois dosages positifs ; pour suivre la même logique que précédemment, ce rapport a retenu les données du tableau 2 ; Essai de Sidler *et al.* (126) : les résultats pris en compte sont ceux du tableau 6, le texte associé décrivant une sensibilité de 100 % et une valeur prédictive négative de 95 % (concomitance impossible).

¹⁵⁷ Faisant état de ces divergences, Henderson *et al.* (120) ont affirmé que les estimations pédiatriques des méta-analyses de van Rheenen *et al.* (29) et de van Roon *et al.* (28) étaient erronées ; des divergences entre méta-analyses (29, 120-123) ont été directement objectivées pour les études de Sidler *et al.* (126), de Canani *et al.* (127) et de Fagerberg *et al.* (128).

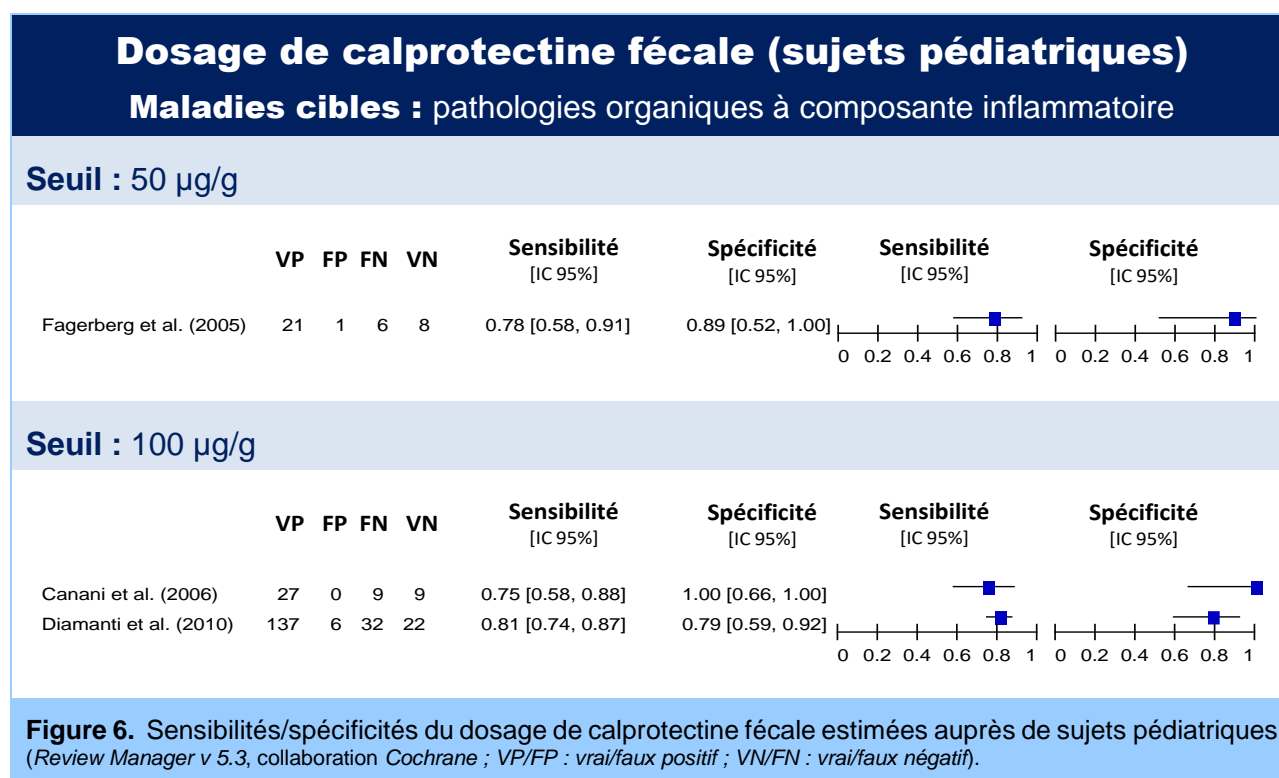
¹⁵⁸ Pour information, estimations publiées par Sidler *et al.* selon un seuil de 50 µg/g (essai non retenu car résultats exprimés en MICI vs non MICI, n=61) : sensibilité, 1,00 [0,89-1,00] ; spécificité, 0,67 [0,47-0,83] (126).

Ces manques de données et de sujets concourent à rendre incertain l'intérêt du dosage de calprotectine¹⁵⁹ en population pédiatrique (figure 6, tableau 6) :

- les essais analysés ont ainsi observé l'omission de 19 à 25 % des pathologies organiques à composante inflammatoire rencontrées, l'incertitude associée à ces résultats ne permettant pas d'exclure que cette omission puisse concerner jusqu'à 40 % des « malades¹⁶⁰ » ;
- la spécificité de calprotectine fait quant à elle l'objet de l'hétérogénéité la plus forte ; celle-ci est due aux variations existant entre études mais aussi à l'imprécision des estimations issues de chaque essai¹⁶¹ ; les faux positifs impliquaient ainsi de 0 à 21 % des sujets « non malades » de chaque essai, l'incertitude associée à ces estimations ne permettant pas d'exclure¹⁶² que ces faux positifs puissent en pratique concerner jusqu'à 50 % des « non malades » ;
- les données disponibles ne permettent enfin pas d'identifier s'il existe un seuil de positivité qu'il conviendrait de privilégier en pratique pour optimiser le diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques survenant chez des sujets pédiatriques.

Tableau 6. Etendue des performances diagnostiques du dosage de calprotectine estimées en population pédiatrique et en ciblant les pathologies organiques à composante inflammatoire.

Seuil	Nombre d'études	Effectif inclus	Sensibilité	Spécificité
50 µg/g	1	36	0,58-0,91	0,52-1,00
100 µg/g	2	242	0,58-0,88	0,59-1,00



¹⁵⁹ Les sensibilités/spécificités estimées dans chaque essai font l'objet d'une incertitude médiane de près de 30 % (= médiane des intervalles de confiance à 95 % associés aux estimations publiées dans chaque essai ; figure 6).

¹⁶⁰ I.e., étendue des intervalles de confiance associés aux estimations identifiées (figure 6).

¹⁶¹ Cette imprécision intra-étude s'explique elle-même par le caractère très minoritaire des sujets sans pathologie organique (seulement 46 sujets sur les 278 recensés).

¹⁶² I.e., étendue des intervalles de confiance associés aux estimations identifiées (figure 6).

4.1.2 Opinions publiées (population pédiatrique)

► Recommandations de bonne pratique dédiées aux sujets pédiatriques

Depuis 2012, **neuf recommandations européennes** consacrées aux MICI pédiatriques ont été émises souvent conjointement par l'*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* et par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* (131-139). Cinq de ces recommandations n'ont pas traité du diagnostic initial de MICI ou n'ont pas évoqué à cette occasion le dosage de calprotectine (133-136, 139). Les quatre autres recommandations ont affirmé quant à elles la nécessité de recourir, hors urgence et dans le cadre d'une suspicion de MICI, à une exploration endoscopique haute et basse¹⁶³ (iléo-coloscopie) en veillant à coupler ces explorations à au moins deux biopsies par segment en l'absence de lésions macroscopiques (131, 137, 138) ; ces recommandations ont précisé que cette endoscopie était justifiée en cas de suspicion clinique forte (signe d'alarme ?), en cas de dosage de CRP augmenté (bilan biologique anormal ?) ou à défaut en cas de concentration fécale augmentée en calprotectine¹⁶⁴. Le dosage de calprotectine a ainsi fait l'objet d'un positionnement de troisième ligne¹⁶⁵ similaire à celui associé à la demande des professionnels français (cf. p11). Une recommandation de l'*ESPGHAN* (critères révisés de Porto) a ainsi recommandé d'inclure le dosage de calprotectine dans le bilan biologique initial de diagnostic des MICI, considérant que ce marqueur fécal d'inflammation était plus sensible que les marqueurs sanguins couramment utilisés¹⁶⁶ (131) ; l'argumentaire associé a toutefois rappelé que la calprotectine n'était pas spécifique des MICI (invalidant ainsi indirectement les classements MICI vs non-MICI utilisés dans nombre des essais cliniques publiés). L'une des recommandations conjointe *ECCO-ESPGHAN*, antérieurement consacrée aux suspicions de rectocolite hémorragique, avait toutefois pondéré cette orientation en n'incluant pas le dosage de calprotectine au bilan biologique initial recommandé¹⁶⁷ ; l'argumentaire associé soulignait en effet le caractère très majoritairement sanglant des troubles diarrhéiques associés à ces suspicions, ce caractère sanglant étant alors jugé suffisant pour affirmer le caractère inflammatoire des troubles observés sans nécessité de dosage de calprotectine¹⁶⁸ (132). Aucune des recommandations européennes analysées n'a précisé le seuil qu'il conviendrait de prendre en compte pour interpréter le dosage de calprotectine.

La majorité des **recommandations françaises** (n=15), émises par la SNFGE et par la SFED, n'ont pas distingué les sujets adultes et pédiatriques ; ces recommandations, toutes non gradées, semblent par conséquent s'appliquer autant aux adultes qu'aux enfants/adolescents ; dans cette logique, le dosage de calprotectine pourrait ainsi constituer une option du bilan biologique de base pouvant être prescrit auprès de sujets pédiatriques afin de rechercher un syndrome inflammatoire comme marqueur de l'organicité des symptômes observés (cf. p5 ; (58-60)). Comme cela a été souligné pour les sujets adultes, ces recommandations générales n'ont défini ni la place du dosage de calprotectine au sein de l'ensemble des examens prescrits, ni ses performances diagnostiques, ni son impact décisionnel, ni son seuil d'interprétation. La SFED a parallèlement émis deux recommandations consacrées aux sujets pédiatriques et portant sur l'exploration par endoscopie et par capsule du grêle

¹⁶³ "In non-emergency situations, the diagnostic evaluation for suspected IBD in children should include a combination of esophagogastroduodenoscopy (EGD) and ileocolonoscopy (IC) [EL4, RGC] (97% agreement)" (137).

¹⁶⁴ "According to the revised Porto Criteria, endoscopy is usually recommended in the presence of alarming symptoms (ie, bloody diarrhea, weight loss, abdominal pain) and/or positive serum inflammatory markers (C-CRP) an/or ESR), and/or high levels of fecal calprotectin" (137) ; recommandations émises en 2018 pour le diagnostic de rectocolite hémorragique chez des sujets pédiatriques : "Colonoscopic evaluation is recommended at diagnosis [EL4], before major therapeutic modifications [EL5], for cancer surveillance [EL5], and when it is not clear if symptoms are disease-related especially if calprotectine is elevated [EL5]" (138).

¹⁶⁵ Hiérarchie décrite à la figure 1 de la publication présentant les critères révisés de Porto (131).

¹⁶⁶ "Initial blood tests should include complete blood count, at least two inflammatory markers, albumin, transaminases and gGT. Fecal calprotectin is superior to any blood marker for detection of intestinal inflammation (EL2, RGC)".

¹⁶⁷ « Initial laboratory investigations should include a full blood count, liver enzymes, albumin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), iron status, and C-reactive protein (CRP) [evidence 5, grade D; adults, evidence 2b, grade B]".

¹⁶⁸ "Fecal inflammatory parameters, most notably calprotectin but also lactoferrin and S100A12, effectively differentiate colitis from noninflammatory diarrhea; however, in the vast majority of cases, bloody diarrhea is present, which indicates colonic inflammation. Therefore, fecal markers are not usually necessary as part of the diagnostic workup of UC, unless used to determine baseline values for future reference" (132).

en contexte de MICI (130, 140) ; aucune d'elles n'a fait état du dosage de calprotectine pour le diagnostic initial de MICI.

► Evaluations de technologie de santé

Les mêmes évaluations technologiques que celles considérées pour les sujets adultes ont été prises en compte dans cette partie dédiée aux sujets pédiatriques (cf. p26). En 2013, le *NICE (UK)* a ainsi présenté le dosage de calprotectine comme une option du diagnostic différentiel des « MICI et non-MICI » chez les sujets pédiatriques « suspects de MICI¹⁶⁹ » et référés à une consultation spécialisée (83). Par cette formulation, le *NICE* a restreint la prescription de calprotectine aux seuls soins secondaires¹⁷⁰ d'enfants et d'adolescents. A l'instar des recommandations ciblant les sujets adultes, cette recommandation pédiatrique a été formulée sans possibilité de préconiser un seuil de positivité à l'échelle nationale ; le *NICE* a de ce fait conditionné la prescription de calprotectine en soins pédiatriques à la mise en place locale d'un dispositif d'assurance qualité et à celle d'un algorithme de prise en charge (seuil ? zone grise ? prise en charge ?) ; à l'issue d'une actualisation en 2016¹⁷¹, le *NICE* a réaffirmé son attente de voir se mettre en place divers essais cliniques afin de lever les nombreuses inconnues persistantes¹⁷² (84). Cette évaluation du *NICE* a été reprise en 2014 par le *SBU* (Suède) et par l'*INESSS* (Québec) (86, 87). Le *SBU* n'a pas émis d'avis mais une note succincte de veille technologique dans laquelle il a mentionné que les dosages de calprotectine pourraient nécessiter une zone grise d'interprétation plus large en soin pédiatrique qu'auprès d'adultes (i.e., 50-200 vs 50-150 µg/g). De son côté, l'évaluation rapide de l'*INESSS* n'a apporté aucune précision concernant la prescription de calprotectine en soin pédiatrique si ce n'est une nécessité de « suivi étroit des prescriptions et des résultats » issus de la pratique (87) ; comme pour les sujets adultes, l'*INESSS* a validé le dosage de calprotectine comme « technologie innovatrice » (et non comme « technologie établie ») restreignant alors son utilisation à trois hôpitaux (cf. p27). Il convient de souligner que les estimations diagnostiques évoquées dans ces diverses évaluations technologiques se sont pour l'essentiel appuyées sur un classement « MICI vs non MICI » des concentrations de calprotectine mesurées, ce type de classement ayant été jugé médicalement inapproprié par les professionnels français qui ont rappelé que la calprotectine n'était pas un marqueur spécifique de MICI (cf. note de cadrage (1) et p4).

Plusieurs compagnies d'assurance santé nord américaines ont conclu en 2017/2018 que le dosage de calprotectine constituait une technique encore expérimentale dont elles n'assureraient pas la prise en charge pour les sujets pédiatriques comme pour les sujets adultes (89-91). En mars 2018, l'agence australienne *MSAC* a également rendu un avis en défaveur de la prise en charge du dosage de calprotectine que ce soit pour les sujets pédiatriques ou adultes (cf. p27-28) (88). Le *MSAC* a associé de nombreuses limites globales aux données disponibles évoquant notamment la « variabilité considérable » des estimations publiées ; le *MSAC* a également souligné que la transposabilité des données pédiatriques disponibles n'était pas démontrée, ces données étant issues de populations présentant une prévalence de MICI très supérieure à celle attendue en pratique ; au final, le *MSAC* a souligné le manque de confiance qu'il accordait aux méta-analyses publiées qui sous-estiment selon lui l'hétérogénéité et la part de faux positifs devant être attendus en pratique.

¹⁶⁹ Les critères de suspicion à considérer n'ont pas été explicitement définis par le *NICE* (83).

¹⁷⁰ Critères d'âge non stipulés (83).

¹⁷¹ Contrairement aux conclusions concernant les sujets adultes et sans explication évidente, cette recommandation du *NICE* n'a pas été reprise dans les « *summary recommendations* » de la *British Society of Gastroenterology* qui n'a de ce fait pas émis de recommandation explicite pour les sujets pédiatriques (85).

¹⁷² Seuil, zone grise ? Performances comparées des trousseaux disponibles ? Place, utilité clinique et impact sur les pratiques du dosage de calprotectine ?

4.2 Acceptabilité et impact organisationnel (Qb)

4.2.1 Acceptabilité

La recherche bibliographique associée à ce rapport n'a pas identifié de publication ayant évalué l'acceptabilité de sujets pédiatriques à recourir à un prélèvement et à un dosage fécal de calprotectine dans un contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques. Cette acceptabilité du dosage de calprotectine n'a par ailleurs pas été évoquée dans les recommandations et dans les évaluations technologiques qui ont été analysées dans ce rapport (cf. p44).

4.2.2 Impact organisationnel

Conformément aux orientations prises lors du cadrage, ce rapport a recherché en priorité des études comparatives randomisées ayant évalué l'impact du recours à un dosage de calprotectine fécale sur les décisions de référé en endoscopie digestive (annexes 3 et 4) ; **aucune étude de ce type n'a néanmoins été identifiée**. A défaut, une seule étude comparative non randomisée a décrit l'impact du dosage de calprotectine sur les pratiques endoscopiques pédiatriques. Cette étude a été publiée en 2016 par l'une des équipes les plus représentées en termes de publications dans la recherche clinique consacrée à ce marqueur (A Heida, GA Holtman et PF van Rheenen ; Pays-Bas) (141). Cette équipe a justifié son étude en soulignant que le dosage de calprotectine se diffusait alors que son impact favorable sur les pratiques n'avait pas été démontré¹⁷³ et que son seuil d'interprétation ne faisait pas encore l'objet d'un consensus¹⁷⁴. Pour y remédier, ces auteurs ont sélectionné dans un service hospitalier et sur deux périodes distinctes des sujets de 6 à 17 ans référés à une endoscopie en raison d'une suspicion forte de MICI émise à partir de signes cliniques d'alarme et à partir d'anomalies biologiques¹⁷⁵. Cette étude, présentée comme la première de ce type, a pris le rendement diagnostique des endoscopies mises en œuvre comme critère principal ; ce rendement correspond à la proportion de MICI identifiées parmi tous les sujets explorés par endoscopie. Le premier « groupe historique » (2006-2008, n=51) a ainsi été comparé à un second groupe « calprotectine » ultérieurement constitué (2010-2013, n=80) et pour lequel la décision de référé en endoscopie s'appuyait en plus sur un dosage de calprotectine ; ce dosage par méthode ELISA a été interprété selon un seuil de normalité fixé à 50 µg/g (dosage négatif : < 50 µg/g) et selon un seuil de positivité fixé à 250 µg/g (une zone grise était ainsi constituée pour les résultats compris entre 50 et 250 µg/g ; dosage positif > 250 µg/g). Cette étude n'a au final objectivé aucune différence significative entre les deux groupes comparés : la part des MICI identifiés par endoscopie était similaire dans chaque groupe (59 % [44-72] vs 66 % [54-76]) ; de même, la part d'endoscopies menées en présence de troubles fonctionnels était superposable entre groupes (29 vs 31 %). Les auteurs de cette étude ont par ailleurs souligné la fréquence importante de résultats de calprotectine observés en zone grise (*i.e.*, 17,5%) et ils ont indiqué que 30 % des sujets du groupe calprotectine¹⁷⁶ avait fait l'objet d'une endoscopie alors que leur dosage de calprotectine était négatif ou douteux.

¹⁷³ « Nowadays, fecal calprotectin is used in regular practice in many pediatric clinics to screen patients with suspected IBD [inflammatory bowel disease], yet it is not known if the use of the test has led to a better decision making for the patient.”

¹⁷⁴ « There is still little agreement among doctors about the optimal cutoff level of calprotectin”.

¹⁷⁵ La moitié aux deux tiers des sujets de chaque groupe présentaient une rectorragie ; une perte pondérale était observée chez les 2/3 des sujets, une anémie chez la moitié d'entre eux ; près d'un tiers des sujets présentaient un dosage de protéine C réactive supérieur à 10 mg/L (141).

¹⁷⁶ Soit 24/80, IC 95 % : [20-41].

4.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS

4.3.1 Parties prenantes professionnelles

La HAS a consulté les conseils nationaux professionnels (CNP) d'Hépatogastroentérologie (CNPHEG), de pédiatrie (CNPP) et de biologie médicale (CNP de BM) afin de recueillir leur opinion au sujet des données pédiatriques analysées dans ce rapport (cf. réponses reçues en annexe 11).

► Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale

- De façon globale, le CNPHEG a tout d'abord souligné qu'il « *existe moins de données disponibles pour répondre à la question posée chez l'enfant que chez l'adulte*¹⁷⁷ » ; plus largement et comme en population adulte, les divers CNP consultés ont précisé qu'il n'existait pas encore de consensus professionnel établi en France au sujet des caractéristiques clés à attendre du dosage de calprotectine en pratique pédiatrique à savoir notamment le niveau minimal de sensibilité/spécificité qu'il convient d'exiger de ce dosage pour le diagnostic étiologique initial de troubles digestifs chroniques¹⁷⁸ ;
- **Finalité privilégiée** : les CNP consultés ont fait état de positions pour partie divergentes en liant le dosage de calprotectine fécale à deux finalités différentes en contexte pédiatrique
 - le CNPP a ainsi considéré que « *l'intérêt principal de la calprotectine fécale en diagnostic* » est « *d'orienter vers une maladie inflammatoire chronique un sujet ayant des symptômes évocateurs*¹⁷⁹ » ; le CNPP a ainsi privilégié pour le dosage de calprotectine un rôle de rattrapage des MICI potentiellement omises par la clinique et un dosage normal de CRP ;
 - de son côté, le CNPHEG a souligné¹⁸⁰ qu'en population pédiatrique encore plus qu'en population adulte il convenait « *de ne réaliser que des examens diagnostiques rentables, donc anormaux* » ; le CNPHEG a dès lors indiqué que « *l'objectif de l'utilisation de la [calprotectine fécale] en population pédiatrique...est donc bien de ne pas réaliser d'examen coloscopique normal, autrement dit inutile* » ; ce CNP a justifié sa position en indiquant que « *la réalisation d'une coloscopie chez un enfant n'est jamais un examen de routine. Les raisons en sont multiples : contraintes réglementaires, juridiques, organisationnelles (préparation, anesthésie entre autres), techniques etc...* » ; les CNP consultés ont néanmoins précisé qu'il n'existait pas actuellement de données de pratique française permettant d'estimer avec fiabilité les risques d'une coloscopie diagnostique conduite chez des sujets pédiatriques¹⁸¹ ; au-delà et à défaut de consensus autour de valeurs minimales précises, le CNPHEG a considéré que le dosage de calprotectine devait disposer dans ce contexte pédiatrique d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative (VPN) optimales pour limiter autant que possible d'initier des explorations endoscopiques en présence de troubles fonctionnels ; dans cette logique, le CNPHEG n'a toutefois pas clarifié dans les réponses qu'il a transmises à la HAS la prise en compte qu'il préconise pour les dosages « positifs » de calprotectine.

► Conditions de réalisation

En l'absence de consensus publié préexistant, les CNP consultés ont fait état de propositions pour partie divergentes autour des conditions de réalisation à envisager pour le dosage de calprotectine fécale en population pédiatrique :

- **Technique de dosage** : le CNPHEG a ainsi estimé que le dosage de calprotectine fécale devait reposer sur une technique *ELISA*, cette technique étant « *la plus répandue* » ; le CNPHEG a précisé dans cette logique que tout recours à une autre technique de dosage « *imposerait au*

¹⁷⁷ Cf. réponse à la question P2 en annexe 11.

¹⁷⁸ Cf. réponse aux questions P3, P5, P16 et P17 en annexe 11.

¹⁷⁹ Cf. réponse à la question P4 en annexe 11.

¹⁸⁰ Cf. réponse à la question P2, P3, P10, P19 et P22 en annexe 11.

¹⁸¹ Cf. réponse à la question P6 en annexe 11.

préalable des études d'équivalence avec la méthode ELISA » ; à l'inverse, le CNP de BM a estimé que l'utilisation d'autres techniques de dosage qu'ELISA était d'ores et déjà possible¹⁸².

- **Seuil** : les CNP consultés n'ont en majorité pas été en mesure de préciser avec certitude le seuil de dosage de calprotectine qu'il conviendrait de privilégier en pratique pédiatrique¹⁸³ ;
 - le CNPHGE a ainsi indiqué que « les deux seuils de 50 et 100 µg/g étudiés en littérature pédiatrique sont envisageables » soulignant toutefois qu'il « est impossible d'être plus précis sur ce point en l'absence de données dans cette population particulière » ;
 - le CNPP a souligné de son côté que « les seuils ne sont pas clairement définis avec des variations importantes selon l'âge » ;
 - le CNP de BM a estimé enfin qu'en pratique « les MICI concernent plutôt les enfants de plus de 10 ans et les adolescents » ce qui l'a alors amené à préconiser d'utiliser un seuil de 50 µg/g pour cette catégorie d'âge.
- **Zone grise** :
 - le CNPP a estimé « [qu']une zone grise semble adéquate pour interpréter » les dosages de calprotectine en population pédiatrique soulignant toutefois que les seuils à associer à cette zone grise ne font actuellement l'objet d'aucun consensus¹⁸⁴ ; le CNPP a au-delà considéré comme le CNP de BM que l'étendue de cette zone grise devait tenir compte de l'âge de l'enfant en élevant pour ce faire la borne inférieure de cette zone grise chez les sujets de moins de cinq ans afin de tenir ainsi compte du niveau physiologique augmenté d'excrétion fécale de calprotectine en bas âge¹⁸⁵ ; le CNPP a par ailleurs souligné que « compte tenu de la variabilité des seuils de la population pédiatrique et du nombre d'infection communautaire dans la petite enfance dans un certain nombre de cas une première valeur pathologique devra être confirmée sur un deuxième échantillon » ;
 - le CNPHGE et le CNP de BM ont proposé de leur côté de recourir à une zone grise large devant s'étendre de 50 à 250 µg/g¹⁸⁶ ; le CNPHGE a stipulé « qu'en cas de résultat dans cette fourchette, il semblerait prudent que de répéter le test en raison des variations inter-individuelles de [calprotectine fécale] qui doivent être au moins aussi importante chez l'enfant que chez l'adulte » ; le CNPHGE n'a toutefois précisé ni le délai de répétition, ni la stratégie d'interprétation à privilégier dans le cadre de ce second dosage (comment interpréter notamment un second dosage en zone grise ?).

► Acceptabilité et impact organisationnel

- **Acceptabilité** : les CNP consultés ont indiqué que l'acceptabilité en population pédiatrique du dosage de calprotectine fécale prescrit dans un contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques n'avait pas fait l'objet d'étude¹⁸⁷ ; à défaut, le CNPP a présumé que « les prélèvements de selles sont globalement bien acceptés en pédiatrie notamment chez les moins de 10 ans¹⁸⁸ » ; le CNP de BM a estimé quant à lui que cette acceptabilité devait être « supérieure à celle de l'endoscopie » ;
- **Volume de référés et d'endoscopies** : l'impact organisationnel du dosage de calprotectine en pratique pédiatrique française est également inconnu tant en ce qui concerne son impact sur la proportion de sujets référés en consultation de gastro-entérologie qu'en ce qui concerne l'impact de ce dosage sur le volume d'endoscopies mises en œuvre¹⁸⁹ ou sur le délai de diagnostic de MICI¹⁹⁰ ; le CNPP a toutefois souligné qu'il est probable que l'usage actuellement limité du dosage

¹⁸² Cf. réponse à la question P15 annexe 11.

¹⁸³ Cf. réponse à la question P16 annexe 11.

¹⁸⁴ Cf. réponse à la question P17 annexe 11.

¹⁸⁵ Cf. réponse aux questions P16 et P17 annexe 11.

¹⁸⁶ « ...il faudrait proposer une « zone gris » plus large chez l'enfant que chez l'adulte, entre 50 et 250 µg/g par exemple », cf. réponse à la question P14, annexe 11.

¹⁸⁷ Cf. réponse à la question P11, annexe 11.

¹⁸⁸ Cf. réponse à la question P11 annexe 11.

¹⁸⁹ Cf. réponse à la question P12, annexe 11.

¹⁹⁰ Cf. réponse à la question P13, annexe 11.

de calprotectine fécale ne modifie pas en France la proportions de sujets référés en consultation de gastro-entérologie¹⁹¹.

► Positionnement global des CNP consultés

Degré de validation : les CNP consultés ont fait état d'opinions divergentes concernant la maturité du dosage de calprotectine fécale en population pédiatrique ;

- ▶ le CNPP a ainsi considéré que cet acte était encore en « zone grise » soulignant que si les premières publications consacrées à cette thématique remontent à plus de 17 ans, il est pour autant « clair qu'il manque des données pour que cet acte soit complètement validé¹⁹² » ; dans ce même sens, le CNPP a souligné que la « place en pratique courante » du dosage de calprotectine était « encore mal définie¹⁹³ » ;
- ▶ le CNPHGE et le CNP de BM ont estimé quant à eux que l'acte de dosage de calprotectine était validé et indiqué en pratique pédiatrique ; paradoxalement, le CNP de BM a conclu en soulignant « le défaut d'études à grande échelle menées dans la population pédiatrique » et « l'intérêt qu'aurait une telle étude promue par la HAS au niveau national¹⁹⁴ ».

Secteurs de soins concernés : rappelant que le dosage de calprotectine doit déterminer le recours ou non à une endoscopie, le CNPHGE a estimé que sa prescription doit relever des praticiens amenés à mettre en œuvre ce type d'exploration, à savoir les gastro-entérologues et les gastro-pédiatres¹⁹⁵ ; de leur côté, le CNPP et le CNP de BM ont considéré que dans l'indication évaluée par ce rapport, la prescription de calprotectine relevait des pédiatres et des gastro-pédiatres.

Population cible : les CNP consultés n'ont pas été en mesure d'estimer la population cible qu'il conviendrait d'associer au dosage de calprotectine fécale en pratique pédiatrique dans ce contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques sans signe d'alarme ni CRP élevée ; le CNPHGE a précisé au-delà que la population cible pédiatrique devrait être inférieure à celle des sujets adultes¹⁹⁶ ; le CNPP a quant à lui souligné qu'il convenait de percevoir que cette population cible dépasse le seul effectif des sujets pédiatriques suivis actuellement pour MICI en France puisque l'indication étudiée dans ce rapport cible plus largement l'ensemble des « patients ayant des douleurs abdominales chroniques », ces sujets étant alors perçus comme étant « beaucoup plus nombreux¹⁹⁷ ».

4.3.2 Associations de patients concernées

L'association des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII) et l'association François Aupetit « des malades et proches mobilisées pour lutter contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » (AFA) ont été consultées afin de recueillir leur opinion concernant les données réunies dans ce rapport (cf. réponses en annexe 11 et synthèse de ces réponses en p36-37). Ces associations n'ont pas formulé de réponses spécifiques des sujets pédiatriques.

¹⁹¹ Cf. réponse à la question P12, annexe 11.

¹⁹² Cf. réponse à la question P19, annexe 11.

¹⁹³ Cf. réponse à la question P7, annexe 11.

¹⁹⁴ Cf. réponse aux questions P7 et P22, annexe 11.

¹⁹⁵ Cf. réponse à la question P20, annexe 11.

¹⁹⁶ Cf. réponse à la question P19, annexe 11.

¹⁹⁷ Cf. réponse à la question P21, annexe 11.

Conclusions

► Rappel du périmètre et des enjeux associés à cette évaluation

Le dosage de calprotectine fécale fait l'objet en France depuis une dizaine d'années d'un financement dérogatoire lorsqu'il est réalisé en établissement de santé¹⁹⁸. Cette dérogation ayant vocation à être transitoire, les organismes de gastro-entérologie et la CNAM ont demandé à la HAS d'apprécier le bienfondé de l'inscription de cet acte à la NABM afin d'évoluer ainsi potentiellement vers un financement pérenne et par la même étendu à la médecine de ville. Pour justifier de cette inscription et conformément à la demande qui lui a été adressée, la HAS a évalué dans ce rapport l'intérêt de la calprotectine pour le diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques survenant sans signe d'alarme ni CRP élevée ; cet intérêt a été estimé en distinguant les sujets pédiatriques des adultes de moins de 50 ans et au regard des deux questions suivantes :

- **question médicale (Qa) :** *le dosage de calprotectine fécale permet-il d'identifier les pathologies organiques à composante inflammatoire qui n'ont pas été préalablement détectées par l'examen clinique et par un dosage de protéine C réactive ?*
- **question organisationnelle (Qb) :** *le recours au dosage de calprotectine a-t-il démontré, idéalement en pratique française, son aptitude à réduire la fréquence de recours à l'endoscopie chez les sujets sans pathologie organique à composante inflammatoire ?*

► Principaux constats émanant de cette évaluation

- **Ni ce rapport, ni les parties prenantes professionnelles consultées n'ont identifié d'étude ou de données de pratique qui réponde directement à ces deux questions ;** il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de ce rapport et pour la pratique française :
- quelle part des pathologies organiques inflammatoires fait actuellement l'objet d'un retard au diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP ;
- quelle part des pathologies organiques inflammatoires omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si ce test venait à compléter les démarches diagnostiques actuelles (Qa) ;
- quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre lors de troubles fonctionnels si sa prescription venait à être étendue (Qb) ;
- l'acceptabilité associée à ce dosage (Qb) ;
- et plus largement la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.

- **Les essais identifiés, tous conduits à l'étranger, ne se sont pas placés dans la logique du questionnement des professionnels français qui ont sollicité cette évaluation ;** ces essais n'ont en effet pas cherché à évaluer en quelle mesure l'ajout du dosage de calprotectine aux examens déjà prescrits pourrait améliorer l'exactitude des pratiques en vigueur (ces essais ont en définitive le plus souvent estimé l'intérêt diagnostique de la calprotectine comme s'il s'agissait d'un test isolé¹⁹⁹) ; il a été constaté au-delà de cette réserve que les résultats issus de ces essais étaient hétérogènes et incertains ; leur méta-analyse a ainsi conduit à estimer qu'en population adulte le dosage de calprotectine²⁰⁰ pourrait omettre en moyenne jusqu'à 30 voire 50 % des pathologies organiques inflammatoires rencontrées (faux négatifs) et pourrait conduire à suspecter à tort ce type de pathologie chez 30 à 50 % des sujets indemnes testés (faux positifs) ; les trois essais identifiés en population pédiatrique ont fait état d'amplitudes d'erreurs similaires ; de telles estimations ne permettent pas en définitive de percevoir la calprotectine comme un test parfait à quasi-parfait auquel

¹⁹⁸ Acte hors nomenclature de biologie inscrit à partir de 2009 sur la « liste de Montpellier » puis inscrit sur la liste complémentaire du RIHN depuis 2015 (près de 20 000 dosages désormais recensés/an, cf. p4).

¹⁹⁹ Prescrit auprès de sujets présentant un profil épidémiologique hétérogène et fréquemment non explicite.

²⁰⁰ Seuil : 50 µg/g.

cas il eut été possible de présumer, malgré l'absence de preuve directe allant dans ce sens, que la calprotectine puisse permettre de rattraper la minorité de pathologies organiques qui pourraient être actuellement omises par l'examen clinique et par le dosage de CRP ; cette incertitude se trouve en définitive accentuée par l'absence actuelle de consensus professionnel établi autour des niveaux minimaux de sensibilité et de spécificité qu'il convient d'exiger du dosage de calprotectine²⁰¹ ; un tel consensus aurait pu en effet permettre de porter un jugement éclairé sur les estimations diagnostiques actuellement disponibles.

- **Les recommandations professionnelles publiées ne permettent pas de lever ces incertitudes** ; seules certaines d'entre elles ont en effet évoqué le dosage de calprotectine comme une option possible du diagnostic étiologique ciblé par ce rapport sans toutefois préciser en population adulte sa place et son interaction avec les nombreux examens déjà utilisés et sans quantifier son intérêt diagnostique²⁰² ni clarifier ses conditions de réalisation (technique et seuil de dosage notamment) ; dans l'une de ces dernières recommandations générales de 2019, l'ECCO a notamment souligné qu'il n'existait pas de « seuil exact » de calprotectine pour distinguer les MICI des troubles fonctionnels.
- **Ces multiples incertitudes²⁰³ sont associées au final à des divergences d'opinion qui sont apparues de façon répétée** :
 - dans les évaluations technologiques publiées qui s'étaient initialement prononcées en faveur d'une validation précoce du dosage de calprotectine avant de conduire plus récemment avec un recul plus important et de nouvelles données à des avis au contraire défavorables ;
 - dans les recommandations européennes successives, tantôt générales, tantôt spécifiques d'une MICI qui ont pour certaines proposé le dosage de calprotectine comme une option et qui n'ont pour d'autres pas inclus ce dosage dans leurs recommandations mais ont souligné à ce sujet et dans leur argumentaire des limites apparaissant majeures²⁰⁴ ;
 - dans les observations préliminaires de pratique publiées à l'étranger qui tendent à montrer que la calprotectine pourrait avoir un impact très inconstant sur les décisions de référé à une endoscopie ou à une consultation spécialisée de gastro-entérologie ;
 - entre les CNP consultés comme parties prenantes durant cette évaluation et qui font fait état de points de vue différents tant au sujet du seuil et de sa zone grise, qu'au sujet de la technique de dosage à envisager et au sujet du degré de validation de la calprotectine pour la pratique, la standardisation de cette technique étant par ailleurs présentée comme n'étant actuellement pas encore « acquise ».

► Données de recherche clinique attendues

Afin de pouvoir répondre à l'attente commune des patients et des praticiens de voir réduire autant que possible l'invasivité des pratiques actuelles de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques, il paraît nécessaire que soit développée en France une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale. Cette recherche devrait distinguer les sujets adultes de moins de 50 ans des sujets pédiatriques et elle devrait **préciser** :

- **l'état des pratiques** en vigueur (*i.e.*, diagnostic de situation)²⁰⁵ ;
- **l'acceptabilité** effective de ce dosage et ses causes éventuelles de refus ;

²⁰¹ En d'autres termes, à partir de quelle sensibilité/spécificité peut-on valider l'intérêt du dosage de calprotectine ?

²⁰² Aucune recommandation ne s'est appuyée sur une méta-analyse actualisée des performances de calprotectine.

²⁰³ Place dans la stratégie, technique de dosage à privilégier, niveau d'intérêt diagnostique, impact décisionnel ?

²⁰⁴ Absence notamment soulignée de « seuil exact » pour pouvoir distinguer les MICI des troubles fonctionnels, recommandations générales émises par l'ECCO en 2019 (annexe 10).

²⁰⁵ Notamment : leviers des prescriptions actuelles d'endoscopie ? Proportion de pathologies organiques inflammatoires faisant l'objet d'un retard au diagnostic imputable à un défaut de sensibilité de l'examen clinique ou du dosage de CRP ? Proportion de sujets présentant des troubles fonctionnels faisant l'objet d'une endoscopie initiale ?

- l'**intérêt diagnostique** d'un dosage de calprotectine prescrit dans une indication clinique explicite²⁰⁶, selon des conditions techniques reproductibles²⁰⁷ et exprimé en faisant sens pour la pratique²⁰⁸, la calprotectine devant en particulier être évaluée non comme un test isolé mais comme un test venant compléter la stratégie diagnostique actuelle ;
- l'**impact décisionnel**²⁰⁹ de ce dosage sur le volume d'endoscopies mises en œuvre en précisant en particulier si ce dosage permet d'éviter les explorations endoscopiques ou permet uniquement d'y surseoir (circonstance qualifiée de « *revolving door effect* » par les anglo-saxons (105) ; une endoscopie initialement écartée pourrait en effet finir par être mise en œuvre notamment lors de troubles fonctionnels faisant l'objet d'une évolution clinique ou d'une réponse thérapeutique jugée insatisfaisante).

► Avis de la HAS

Le collège de la HAS souligne que ni ce rapport, ni les parties prenantes consultées n'ont identifié d'étude ou de donnée de pratique qui réponde directement aux deux questions d'évaluation soulevées par ce rapport ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette analyse et pour la pratique française :

- quelle part des pathologies organiques inflammatoires fait actuellement l'objet d'un retard au diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP ;
- quelle part des pathologies organiques inflammatoires omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si ce test venait à compléter les démarches diagnostiques actuelles (Qa) ;
- quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre lors de troubles fonctionnels si sa prescription venait à être étendue (Qb) ;
- plus largement, l'acceptabilité (Qb) et la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.

Les essais identifiés, tous conduits à l'étranger, ne se sont pas placés dans la logique du questionnement des professionnels français qui ont sollicité cette évaluation

Le Collège de la HAS a donc constaté l'orthogonalité entre les éléments rappelés ci-dessus et la position des professionnels de santé considérant comme indispensable le recours au dosage de la calprotectine fécale, test non invasif permettant de réduire les endoscopies diagnostiques invasives non pertinentes dans cette indication.

Le Collège considère donc que la pratique professionnelle apparaît ici en avance de phase par rapport à la littérature publiée et que le dosage de la calprotectine fécale présente un bénéfice dans l'indication évaluée.

Toutefois, le Collège, constatant le manque actuel de données comparatives probantes pour clairement démontrer ce bénéfice, souligne la nécessité de réaliser en France d'ici 3 ans une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale (cf. modalités décrites ci-dessus).

²⁰⁶ Notamment : antériorité et signes cliniques admis ; profil épidémiologique précis (entre autres : adultes de moins de 50 ans vs sujets pédiatriques) ; exclusion des sujets présentant un signe d'alarme et une CRP élevée ; ...

²⁰⁷ Notamment : technique de dosage, trousse, type d'anticorps, gamme mesurable, technique d'échantillonnage, dilutions éventuelles, seuil et zone grise fixés *a priori*

²⁰⁸ Notamment : classement des dosages en distinguant les pathologies organiques à composante inflammatoire des autres ; quantification de la part des pathologies organiques omises qui sont rattrapées par le dosage de calprotectine ; quantification de la fréquence des faux positifs éventuels observés.

²⁰⁹ Part notamment des dosages positifs/négatifs donnant lieu à d'autres examens en particulier endoscopiques.

Annexes

Annexe 1. Conformité de cette méta-analyse vis-à-vis des recommandations émises par le groupe <i>PRISMA-DTA</i> et par la collaboration <i>Eunetha</i>	55
Annexe 2. Modalités de recherche bibliographique.....	59
Annexe 3. Critères de sélection bibliographique	62
Annexe 4. Critères d'évaluation	64
Annexe 5. Liste et motifs de non inclusion des publications examinées <i>in extenso</i> pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population adulte (Qa)	65
Annexe 6. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population adulte (Qa).....	75
Annexe 7. Transposabilité médicale et technique des essais diagnostiques menés en population adulte (Qa).....	78
Annexe 8. Méta-analyses secondaires mises en œuvre pour évaluer l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en population adulte	88
Annexe 9. Modalités d'estimation des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) associées au dosage de calprotectine en population adulte	93
Annexe 10. Recommandations françaises et européennes formulées au sujet du dosage de calprotectine fécale dans le cadre du diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques chez des sujets adultes.....	94
Annexe 11. Réponses apportées par les parties prenantes consultées (conseils nationaux professionnels et associations de patients).	97
Annexe 12. Intérêt diagnostique de la calprotectine en population pédiatrique (Qa) : liste et motifs de non inclusion des publications examinées <i>in extenso</i>	145
Annexe 13. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population pédiatrique (Qa)	150
Annexe 14. Transposabilité médicale et technique des essais diagnostiques menés en population pédiatrique (Qa)	152
Annexe 15. Audition complémentaire d'expert par le Collège de la HAS.....	158

Annexe 1. Conformité de cette méta-analyse vis-à-vis des recommandations émises par le groupe *PRISMA-DTA* et par la collaboration *Eunetha*.

Ce rapport d'évaluation de la HAS respecte l'ensemble des recommandations qui ont été publiées dans le *JAMA* par le groupe *PRISMA-DTA*²¹⁰ en janvier 2018 (tableau 7) (25).

Ce rapport se conforme également aux recommandations spécifiquement émises par la collaboration *Eunetha* au sujet des méta-analyses diagnostiques (tableau 8) (26).

²¹⁰ "*PRISMA-DTA*": *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies* (25).

Tableau 7. Analyse de conformité de ce rapport d'évaluation de la HAS vis-à-vis des standards *PRISMA-DTA* publiés (25).

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Page du rapport HAS
TITLE / ABSTRACT			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	6 ; 13-14
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	4-9
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4-5
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	11-12
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	5 ; 13
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	60-62
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	13-14 ; 57-59
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	57-59
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	13-14 ; 60-61
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	13-14
Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	62
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	73-75 ; 148-149
Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	20-21
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	20-21 ; 86-90

Tableau 7 (suite). Analyse de conformité de ce rapport d'évaluation de la HAS vis-à-vis des standards *PRISMA-DTA* publiés.

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Page du présent rapport
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	6 ; 14
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	20-21 ; 86-90
RESULTS			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	16
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d) target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	17-19 ; 38-41 ; 76-85 ; 150-155
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	73-75 ; 148-149
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	21-22 ; 41-42
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	20-22 ; 41-42
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	20-21 ; 86-90
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	4-9
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	15-18 ; 40-41
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	49-51
FUNDING			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	171

Adapté de : McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement*. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi:10.1001/jama.2017.19163.

Tableau 8. Analyse de conformité de ce rapport d'évaluation de la HAS vis-à-vis des recommandations émises par la collaboration *Eunetha* au sujet de la conduite de méta-analyses diagnostiques (26).

EUNETHTA GUIDELINES	PAGES DE CE RAPPORT
1) <i>“Pooling studies of diagnostic test accuracy should only be undertaken when there are sufficient studies available. When only two studies are available, it is not recommended to undertake a meta-analysis; reporting should be restricted to a narrative description of the available evidence”.</i>	p 20-21; 41-42
2) <i>“The quality of studies being pooled should be assessed using a recognised and validated quality assessment tool”.</i>	p 73-75 ; 148-149
3) <i>“Pooled studies should be equivalent in terms of the index test, the reference standard, the patient population and the indication”.</i>	p 60-62
4) <i>“Where important differences are identified across studies in terms of disease spectrum, study setting, or disease prevalence, these should be accounted for by including covariates”.</i>	p 17-21
5) <i>“Where potential study differences occur, but cannot be readily accounted for, such as verification bias, these should be clearly identified and the potential impacts determined”.</i>	p 73-75 ; 148-149
6) <i>“The appropriate methods of meta-analysis are the hierarchical SROC and bivariate random effects techniques, unless there is an absence of heterogeneity in either the false positive rate or the true positive rate, in which case two separate univariate meta-analyses may be more appropriate”.</i>	p 6 ;14
7) <i>“The appropriate approach to meta-analysis is defined with respect to the quantity of data, between-study heterogeneity, threshold effects, and the correlation between the true positive rate and the false positive rate”.</i>	p 15 ;17-18 ; 20-22 ; 86-90
8) <i>“The reporting of meta-analysis should include all the information that justifies the choice of analytical approach and supports the exclusion of alternative approaches”.</i>	p 20-21

Annexe 2. Modalités de recherche bibliographique

► Bases documentaires consultées et équations de recherche appliquées

• Base Medline

Période ciblée	01/2000 à 08/2019
Filtres	langue (français, anglais)
Equation de recherche	<p>"Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh] OR Leukocyte L1 Antigen*[OT] OR calprotectin*[TIAB] OR calcium-binding myeloid protein*[TIAB] OR calgranulin[TIAB] OR migratory inhibitory factor-related protein*[TIAB] OR myelomonocytic antigen L1[TIAB] OR L1 antigen*[TIAB] OR 27E10 antigen*[TIAB] OR leukocyte L1 protein*[TIAB] OR calprotectin*[OT]</p> <p>AND</p> <p>"Feces"[Mesh] OR fecal*[TIAB] OR faecal*[TIAB] OR feces*[TIAB] OR fecal[OT]</p> <p>AND</p> <p>"Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR inflammatory bowel disease*[TIAB] OR IBD[TIAB] OR inflammatory bowel disease*[OT] OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn disease*[TIAB] OR Crohns disease*[TIAB] OR Crohn's disease*[TIAB] OR regional enteritis[TIAB] OR granulomatous enteritis[TIAB] OR ileocolitis[TIAB] OR terminal ileitis[TIAB] OR granulomatous colitis[TIAB] OR regional ileitis[TIAB] OR Crohn disease*[OT] OR Crohns disease*[OT] OR Crohn's disease*[OT] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis[TIAB] OR idiopathic proctocolitis[TIAB] OR colitis gravis[TIAB] OR ulcerative colitis[OT] NOT Crohnbach*[TIAB] OR "Colonic Diseases, Functional"[Mesh] OR functional colonic disease*[TIAB] OR functional colonic disorder*[TIAB] OR functional intestinal disorder*[TIAB] OR functional gastrointestinal disorder*[TIAB] OR "Irritable Bowel Syndrome"[Mesh] OR irritable bowel syndrome*[TIAB] OR irritable bowel syndrome*[OT] OR IBS[TIAB] OR irritable colon[TIAB] OR mucous coliti*[TIAB] OR "Colonic Pseudo-Obstruction"[Mesh] OR colonic pseudo obstruction*[TIAB] OR colonic pseudoobstruction*[TIAB] OR Ogilvie*[TIAB] OR "Neurogenic Bowel"[Mesh] OR neurogenic bowel*[TIAB]</p> <p>[MeSH]: descripteur ; [TI]: titre ; [TIAB]: titre/résumé ; [PT]: type de document ; [OT]: other term ; * : troncature</p>
Nombre de références ré-identifiées	n= 1385

• Base Embase (Ovid)

Période ciblée	01/2000 à 04/2018
Filtres	langue (français, anglais)
Equation de recherche	<p>(*calgranulin/ or exp Leukocyte L1 Antigen Complex/ or (calprotectin\$ or calgranulin\$ or leukocyte l1 antigen complex or calcium-binding myeloid protein or migratory inhibitory factor-related protein or myelomonocytic antigen L1 or L1 antigen\$ or 27E10 antigen\$ or leukocyte L1 protein\$).ti. or (calprotectin or leukocyte L1 antigen\$1).kw.)</p> <p>AND</p> <p>(*feces/ or (fecal or faecal or feces).ti. or (fecal or faecal).kw.)</p> <p>AND</p> <p>(exp *Colonic Diseases, Functional/ or *irritable colon/ or (functional colonic disease\$1 or functional colonic disorder\$1 or functional intestinal disorder\$1 or functional gastrointestinal disorder\$1 or irritable bowel syndrome\$1 or IBS or irritable colon or mucous colitis or colonic pseudo-obstruction\$1 or colonic pseudoobstruction\$1 or Ogilvie\$1 or neurogenic bowel\$1).ti. or irritable bowel syndrome\$1.kw.</p> <p>OR</p> <p>exp *Inflammatory Bowel Diseases/ or exp *inflammatory bowel disease/ or (inflammatory bowel disease\$1 or IBD or Crohn disease\$1 or Crohns disease\$1 or Crohn?s disease\$1 or regional enteritis or granulomatous enteritis or ileocolitis or terminal ileitis or granulomatous colitis or regional ileitis or ulcerative colitis or idiopathic proctocolitis or colitis gravis).ti. or (ulcerative colitis or Crohn disease\$1 or inflammatory bowel disease\$1).kw.) not Crohnbach.ti,ab.)</p> <p>de:descripteur ; ti:titre ; ti,ab:titre/résumé ; pt:type de document ; *:troncature</p>
Nombre de références ré-identifiées	n=151

• Recherche d'essais non publiés (ClinicalTrials.gov)

Période ciblée	Jusqu'au 21/11/2018
Filtres	« completed » ; « terminated » ; « with results »
Equation	Other terms: calprotectin
Nombre de références ré-identifiées	n=32

► Recherches complémentaires mises en œuvre

Les références bibliographiques des publications indexées dans les bases de données et examinées *in extenso* ont été consultées et le cas échéant prises en compte. Cette partie recense les sites internet d'agence d'évaluation de technologies de santé et d'organismes professionnels qui ont été consultés durant cette évaluation :

ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ASCRS	<i>American Society of Colon and Rectal Surgeons</i>
ASGE	<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
BCBS	<i>Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center</i>
BMJ CE	<i>BMJ Clinical Evidence</i>
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAG	<i>Canadian Association of Gastroenterology</i>
CISMeF	<i>CISMeF</i>
DH	<i>Department of Health</i>
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCSP	<i>Haut Conseil de la santé publique</i>
HS	<i>Horizon Scanning</i>
HSTAT	<i>Health Services Technology Assessment Text</i>
ICES	<i>Institute for Clinical Evaluative Sciences</i>
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (ex-AETMIS)</i>
INSERM	<i>Expertise collective de l'INSERM</i>
KCE	<i>Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)</i>
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee (Australie)</i>
NGC	<i>NGC (National Guideline Clearinghouse)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
NZHTA	<i>New Zealand Health Technology Assessment</i>
SAGES	<i>Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons</i>
SFBC	<i>Société française de biologie clinique</i>
SFED	<i>Société française d'endoscopie digestive</i>
SFMG	<i>Société Française de Médecine Générale</i>
SFR	<i>Société française de radiologie</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SNFGE	<i>Société nationale française de gastroentérologie</i>
WGO	<i>World Gastroenterology Organisation</i> <i>Chirurgie-viscerale.org</i> <i>Cochrane Library</i> <i>CRD databases</i> <i>Euroscan</i> <i>Ministère des Affaires sociales et de la Santé</i> <i>NHS Evidence</i> <i>SAGE Directory (Standards and Guidelines Evidence)</i> <i>Santé publique France</i> <i>Tripdatabase</i>

Annexe 3. Critères de sélection bibliographique

Les critères de sélection ont été définis lors de la phase de cadrage de ce sujet (1).

► Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)

<p>Population cible</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En priorité : sujets consultant pour le diagnostic étiologique de douleurs abdominales associées à des troubles chroniques²¹¹ du transit évoluant sans signe d'alarme²¹² (i.e., statut clinique inconnu à l'inclusion). • A défaut (i.e., 0 essai répondant aux critères prioritaires) et avec réserves majeures concernant la transposabilité clinique de tels résultats : sujets présentant des douleurs abdominales et des troubles chroniques du transit éventuellement associés à des signes d'alarme (résultats soumis à un risque de biais de spectre).
<p>Test à évaluer (test index)</p>	<p>DOSAGE DE LA CONCENTRATION FECALE EN CALPROTECTINE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conditions techniques : prélèvement fécal unique ; dosage réalisé idéalement dans les 3 jours après prélèvement en cas d'échantillon natif conservé à température ambiante (dosage sous 7 jours au maximum), sans restriction de technique. • Modalités d'interprétation : résultat interprété selon un seuil prévu au protocole ; « zone grise » d'interprétation fixée le cas échéant au protocole, les bornes appliquées et le classement mis en œuvre devant être explicités.
<p>Test de référence</p>	<p>ENDOSCOPIE DIGESTIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> • En priorité : iléo-coloscopie systématique interprétée en insu des autres tests²¹³ ; examen idéalement suivi en cas de négativité et de justification clinique par une exploration complémentaire visant notamment à exclure une forme strictement iléale de maladie de Crohn (imagerie en coupe, capsule du grêle). • A défaut (< 3 essais répondant aux critères prioritaires) : coloscopie systématique interprétée en insu des autres tests.
<p>Test de comparaison (si non mis en œuvre avant inclusion)</p>	<p>DOSAGE SANGUIN DE LA PROTEINE C REACTIVE (CRP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Technique : prélèvement sanguin unique. • Modalités d'interprétation : seuil de positivité prévu au protocole.
<p>Schéma d'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Essai diagnostique ayant inclus de façon prospective des sujets (n>30) de statut clinique inconnu ; publication colligeant les données nécessaires à l'établissement des tableaux de contingence des performances diagnostiques de chacun des tests comparés. • Méta-analyse ayant sélectionné le type d'essai diagnostique défini ci-dessus et dont la recherche documentaire sera jugée « à jour » des essais publiés.

²¹¹ Troubles du transit évoluant depuis « plusieurs mois » (idéalement ≥ 6 mois selon les critères de Rome).

²¹² Signes d'alarme à considérer : > 50 ans, anémie, sang dans les selles, symptôme nocturne, amaigrissement, modification récente des symptômes, anomalie à l'examen clinique.

²¹³ Les délais séparant les divers tests mis en œuvre devront être les plus courts possibles ; les professionnels consultés durant le cadrage ont évoqué pour l'essentiel un délai d'au plus un mois.

► Impact décisionnel du dosage de calprotectine (Qb)

Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets consultant pour le diagnostic initial de douleurs abdominales associées à des troubles chroniques²¹⁴ du transit évoluant sans signe d'alarme.
Stratégie de référence	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiques actuelles de diagnostic recommandées par les organismes professionnels de gastro-entérologie français (prise en compte des critères d'alarme, des critères de Rome IV et d'un bilan biologique adapté au phénotype rencontré, ce bilan incluant un dosage de protéine C réactive).
Stratégie calprotectine	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie diagnostique de référence (<i>cf. supra</i>) complétée par un dosage de calprotectine réalisée à partir d'un prélèvement fécal unique dosé au plus sous 7 jours et interprété selon un seuil de 50 µg/g.
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • <u>En priorité</u> : essai contrôlé randomisé (stratégie de référence vs stratégie calprotectine) ou méta-analyse ayant sélectionné ce type d'essai et dont la recherche documentaire sera jugée « à jour » des essais publiés. • <u>A défaut, en l'absence d'essai randomisé</u> : essai non randomisé comparant les décisions d'endoscopie prises à partir de la « stratégie de référence » et à partir de la « stratégie calprotectine ».

²¹⁴ Troubles du transit évoluant depuis « plusieurs mois » (idéalement ≥ 6 mois selon les critères de Rome).

Annexe 4. Critères d'évaluation

Ces critères ont été définis lors du cadrage de ce sujet (1).

► Critères d'évaluation de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)

Critère principal	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité/spécificité du dosage de calprotectine pour identifier, <u>chez les sujets présentant un dosage normal de protéine C réactive, les pathologies organiques à composante inflammatoire</u> (classement « pathologie organique vs pathologies non organiques ») ; performances estimées selon <i>i</i>) un seuil de 50 µg/g et une même zone grise <i>ii</i>) en différenciant les sujets adultes des enfants/adolescents (6-18 ans) ; le jugement d'évaluation portera en premier lieu sur la sensibilité de calprotectine dont une valeur optimale est attendue.
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Analyses secondaires, sensibilité/spécificité de calprotectine estimées dans les mêmes conditions que celles associés au critère principal mais : <ul style="list-style-type: none"> - sans condition de résultat préalable du dosage de protéine C réactive (<u>condition de mise en œuvre</u> : absence d'essai répondant au critère principal) ; - selon un seuil différent de 50 µg/g (<u>condition de mise en œuvre</u> : > 3 essais disponibles appliquant une même zone grise d'interprétation). • Analyses exploratoires en sous-groupes du critère principal défini ci-dessus (<u>condition de mise en œuvre</u> : > 3 essais disponibles par modificateur d'effet) : <ul style="list-style-type: none"> - <i>dosage immuno-chomatographique vs autres techniques</i> ; - <i>essais conduits en médecine générale vs essais conduits en consultation spécialisée de gastro-entérologie</i>. • Fréquence des échecs partiels et complets du dosage de calprotectine fécale : <i>proportion de prélèvements non dosés pour raison technique ; proportion de dosages en « zone grise »</i>. • Fréquence et nature des pathologies organiques à composante inflammatoire omises par le dosage de protéine C réactive.

► Critères d'évaluation de l'impact décisionnel du dosage de calprotectine (Qb)

Critères	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison* des proportions de sujets ayant fait l'objet d'une endoscopie digestive parmi ceux présentant un syndrome de l'intestin irritable. • Comparaison* des proportions de sujets testés ayant fait l'objet d'effets indésirables graves. • Comparaison* des délais au diagnostic de pathologie organique à composante inflammatoire. • Taux d'acceptabilité du dosage de calprotectine fécal.
-----------------	--

* : la « stratégie calprotectine » démontrera son intérêt pour la pratique si ce dosage permet de diminuer significativement ces différents paramètres.

Annexe 5. Liste et motifs de non inclusion des publications examinées *in extenso* pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population adulte (Qa)

► Revues systématiques et méta-analyses (n=10 ; tableaux 9a et 9b)

Méta-analyses associées à une recherche bibliographique caduque : von Roon *et al.* (2007) (28) ; van Rheenen *et al.* (2010) (29) ; Jellema *et al.* (2011) (30) ; Waugh *et al.* (2013) (31) ; Menees *et al.* (2015) (32) ; Sood *et al.* (2015) (33) ; Freeman *et al.* (2019) (35) (cette dernière étant une actualisation de la méta-analyse de Waugh *et al.*).

Méta-analyse associée à une recherche bibliographique caduque selon un champ d'évaluation pour partie distinct de celui visé par ce rapport : Kopylov *et al.* (2016) (34).

Revues systématiques caduques sans méthode de sélection rapportée : Gisbert *et al.* (2009) (142) ; Montalto *et al.* (2013) (9).

Tableau 9a. Essais diagnostiques adultes inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport.

			von Roon <i>et al.</i>²⁷	van Rheenen <i>et al.</i>	Jellema <i>et al.</i>	Waugh <i>et al.</i> Freeman <i>et al.</i>
			(28)	(29)	(30)	(31) (35)
			2007	2010	2011	2013
			03/2006*	10/2009*	02/2009*	03/2013* / 05/2017
Basumani <i>et al.</i>	2012	(143)				✓
Bharathi <i>et al.</i>	2005	(144)				✓
Burri <i>et al.</i>	2013	(43)				✓
Carrocio <i>et al.</i>	2003	(47)	✓		✓	✓
Conroy <i>et al.</i>	2017	(107)				- / ✓
Costa <i>et al.</i>	2003	(145)	✓			
Damms <i>et al.</i>	2008	(146)				✓
D'Inca <i>et al.</i>	2007	(147)			✓	
Dolwani <i>et al.</i>	2004	(148)	✓		✓	
Egea <i>et al.</i>	2015	(149)				
El-Badry <i>et al.</i>	2010	(44)				✓
Garcia <i>et al.</i>	2006	(150)				✓
Hogberg <i>et al.</i>	2017	(106)				- / ✓
Jensen <i>et al.</i>	2011	(151)				
Kaiser <i>et al.</i>	2007	(152)			✓	
Kennedy <i>et al.</i>	2015	(102)				- / ✓
Kok <i>et al.</i>	2012	(38)				✓
Kopylov <i>et al.</i>	2015	(153)				
Kopylov <i>et al.</i>	2015	(154)				
Lee <i>et al.</i>	2013	(155)				✓
Li <i>et al.</i>	2006	(156)				✓
Licata <i>et al.</i>	2012	(157)				✓
Limburg <i>et al.</i>	2000	(158)	✓	✓	✓	✓
Manz <i>et al.</i>	2012	(42)				✓

		von Roon <i>et al.</i> [¶]	van Rheeën <i>et al.</i>	Jellema <i>et al.</i>	Waugh <i>et al.</i> Freeman <i>et al.</i>
		(28)	(29)	(30)	(31) (35)
		2007	2010	2011	2013
		03/2006*	10/2009*	02/2009*	03/2013* / 05/2017
Mowat <i>et al.</i>	2016	(40)			- / ✓
Olsen <i>et al.</i>	2015	(159)			
Otten <i>et al.</i>	2008	(46)	✓	✓	✓
Pavlidis <i>et al.</i>	2013	(108)			- / ✓
Roseth <i>et al.</i>	1992	(160)	✓		
Roseth <i>et al.</i>	1997	(161)	✓		
Roseth <i>et al.</i>	1999	(162)	✓		
Schröder <i>et al.</i>	2007	(163)	✓	✓	✓
Schoepfer <i>et al.</i>	2007	(164)	✓		
Schoepfer <i>et al.</i>	2008	(165)	✓		✓
Schoepfer <i>et al.</i>	2013	(166)			
Shitrit <i>et al.</i>	2007	(167)			✓
Sipponen <i>et al.</i>	2012	(168)			
Summerton <i>et al.</i>	2002	(12)	✓		
Silberer <i>et al.</i>	2005	(169)	✓		
Strid <i>et al.</i>	2013	(170)			
Tibble <i>et al.</i>	2000	(171)	✓	✓	
Tibble <i>et al.</i>	2001	(172)	✓		
Tibble <i>et al.</i>	2002	(173)	✓		✓
Thjodleifsson <i>et al.</i>	2003	(174)	✓		
Turvill <i>et al.</i>	2012	(100)			- / ✓
Wassell <i>et al.</i>	2004	(175)	✓	✓	

* : fin de période de recherche bibliographique / ¶ : seuls les essais incluant des sujets atteints de MICI et un groupe contrôle ont été mentionnés

Tableau 9b. Essais diagnostiques adultes inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport.

			Menees <i>et al.</i>	Sood <i>et al.</i>	Kopylov <i>et al.</i>
			(32)	(33)	(34)
			2005	2015	2016
			03/2014*	04/2015*	11/2015
Basumani <i>et al.</i>	2012	(143)			
Bharathi <i>et al.</i>	2005	(144)			
Burri <i>et al.</i>	2013	(43)			
Carrocio <i>et al.</i>	2003	(47)	✓		
Costa <i>et al.</i>	2003	(145)	✓		
Damms <i>et al.</i>	2008	(146)			
D'Inca <i>et al.</i>	2007	(147)			
Dolwani <i>et al.</i>	2004	(148)	✓		
Egea <i>et al.</i>	2015	(149)			✓
El-Badry <i>et al.</i>	2010	(44)			
Garcia <i>et al.</i>	2006	(150)			
Jensen <i>et al.</i>	2011	(151)			✓
Kaiser <i>et al.</i>	2007	(152)			
Kok <i>et al.</i>	2012	(38)			
Kopylov <i>et al.</i>	2015	(153)			✓
Kopylov <i>et al.</i>	2015	(154)			✓
Lee <i>et al.</i>	2013	(155)			
Li <i>et al.</i>	2006	(156)	✓		
Licata <i>et al.</i>	2012	(157)			
Limburg <i>et al.</i>	2000	(158)			
Manz <i>et al.</i>	2012	(42)			
Olsen <i>et al.</i>	2015	(159)			✓
Otten <i>et al.</i>	2008	(46)			
Koulaouzidis <i>et al.</i>	2011	(176)			✓

			Menees et al.	Sood et al.	Kopylov et al.
			(32)	(33)	(34)
			2005	2015	2016
			03/2014*	04/2015*	11/2015
Roseth et al.	1992	(160)			
Roseth et al.	1997	(161)			
Roseth et al.	1999	(162)			
Schröder et al.	2007	(163)	✓		
Schoepfer et al.	2007	(164)			
Schoepfer et al.	2008	(165)			
Schoepfer et al.	2013	(166)	✓		
Shitrit et al.	2007	(167)			
Sipponen et al.	2012	(168)			✓
Summerton et al.	2002	(12)			
Silberer et al.	2005	(169)			
Strid et al.	2013	(170)	✓		
Tibble et al.	2000	(171)			
Tibble et al.	2001	(172)			
Tibble et al.	2002	(173)		✓	
Thjodleifsson et al.	2003	(174)			
Wassell et al.	2004	(175)	✓		

* : fin de période de recherche bibliographique

► **Liste des publications originales non incluses après examen *in extenso* pour estimer les performances diagnostiques du dosage de calprotectine**

1. **Turvill et al. (2018) (110)** : analyse rétrospective sur base de données de dosages de calprotectine dont l'exhaustivité et la consécuitivité des cas retenus ne sont pas renseignées (analyse conduite sans protocole mentionné) ; seuls 22% des dosages de calprotectine ont fait l'objet d'une vérification endoscopique (211/951).
2. **Tursi et al. (2018) (177)** : revue générale portant sur un contexte clinique distinct de celui visé par ce rapport et ne rapportant aucun résultat diagnostique original.
3. **Walker et al. (2018) (48)** : étude n'ayant pas soumis près des deux tiers des sujets testés à un contrôle endoscopique.
4. **Conroy et al. (2018) (107)** : sélection rétrospective de dosages de calprotectine sans définition explicite des motifs de prescription de ce dosage ; un tiers seulement des sujets testés ont fait l'objet d'une endoscopie digestive (146/410) ; un délai de 18 mois a en outre été admis entre le dosage de calprotectine et la réalisation des explorations endoscopiques mises en œuvre (délai excédant le maximum de 3 mois évoqués par les professionnels durant la phase de cadrage (1)).
5. **Monteiro et al. (2018) (178)** : essai rétrospectif ; le contexte clinique de cet essai diagnostique ne répond pas au champ de cette évaluation.
6. **Sharbatdaran et al. (2018) (179)** : les sujets présentant une concentration de calprotectine comprise entre 50 et 200 µg/g ont été arbitrairement exclus ; le seuil de calprotectine pris en compte a été défini a posteriori pour être optimisé en fonction des résultats observés.
7. **Buisson et al. (2017) (180)** : série de cas dont le statut clinique était préalablement établi (MICI) et ne rapportant pas d'estimation des performances diagnostiques de calprotectine.
8. **Fu et al. (2017) (181)** : une part des sujets testés avaient un statut clinique connu avant inclusion (« ...patients with previously diagnosed IBD or with gastrointestinal symptoms suggestive of IBD or IBS were recruited... ») ; en effet, un tiers des sujets avec maladie de Crohn et plus de la moitié de ceux associés à une rectocolite hémorragique recevaient un traitement par un immunosuppresseur au moment du dosage de calprotectine pris en compte dans cet essai.
9. **Högberg et al. (2017) (106)** : près de 60 % des sujets inclus n'ont pas fait l'objet d'exploration endoscopique (incluant 15 % des sujets présentant un dosage positif de calprotectine).
10. **Melchior et al. (2017) (182)** : publication n'estimant pas les performances diagnostiques de calprotectine ; statut clinique des sujets testés connu avant inclusion ; recours non systématique à l'endoscopie.
11. **Minar et al. (2017) (183)** : contexte clinique d'inclusion non précisé ; dosage de calprotectine non prescrit chez plus la moitié des sujets classés « non MICI » après endoscopie et chez 25 % de ceux associés à un diagnostic final de maladie de Crohn.
12. **Shitrit et al. (2017) (184)** : le contexte clinique de cet essai ne répond pas au champ de cette évaluation (sujets référés pour une exploration par capsule du grêle et présentant une exploration endoscopique préalable normale).
13. **Bai et al. (2016) (98)** : analyse rétrospective de dosages de calprotectine prescrits dans des contextes cliniques variés et sans recours systématique à une exploration endoscopique.
14. **Elnawsra et al. (2016) (185)** : enquête d'opinion professionnelle réalisée en Australie n'apportant aucune estimation de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine.
15. **Emmanuel et al. (2016) (186)** : série de cas rétrospective ayant inclus une part minoritaire (≈15%) d'un ensemble de dosages réalisés sur la période d'intérêt ; publication ne présentant pas d'estimation des performances diagnostiques du dosage de calprotectine fécale ;
16. **Hale et al. (2016) (187)** : le profil clinique des sujets sélectionnés ne correspond pas à celui ciblé par cette évaluation (les sujets étaient inclus s'ils présentaient une suspicion de maladie de Crohn confinée à l'intestin grêle, cette hypothèse étant émise à partir d'une exploration endoscopique préalable).
17. **McFarlane et al. (2016) (104)** : analyse rétrospective de dosages de calprotectine prescrits dans des contextes variés et sans recours systématique à une exploration endoscopique.
18. **Rosenfeld et al. (2016) (99)** : analyse d'une série de dosages de calprotectine prescrits dans des contextes cliniques variés et sans recours systématique à une exploration endoscopique ; publication ne rapportant pas de performances diagnostiques de calprotectine.

19. **Von Arnim et al. (2016) (188)** : le statut clinique des sujets testés était établi avant inclusion ; la population cible de cette étude ne correspond pas à celle de cette évaluation (les sujets présentant une MICI ont été exclus pour ne retenir que ceux liés à une colite microscopique).
20. **Williams et al. (2016) (105)** : analyse de dosages de calprotectine prescrits dans des contextes cliniques variés, sans recours systématique à une exploration endoscopique et sans estimation des performances diagnostiques associés à ce marqueur.
21. **Banerjee et al. (2015) (143)** (essai référencé Basumani et al. dans la méta-analyse de Waugh et al.) : essai rétrospectif n'ayant sélectionné qu'un sous-groupe de sujets ayant eu un dosage de calprotectine ; application exploratoire de six seuils d'interprétation du dosage de calprotectine.
22. **Dhaliwal et al. (2015) (189)** : le statut clinique d'une part des sujets était connu avant inclusion (40 % des MICI incluses étaient en rémission) ; une part indéfinie des sujets n'a pas fait l'objet d'endoscopie ; aucun seuil de positivité du dosage de calprotectine n'a été fixé a priori.
23. **Egea-Valenzuela et al. (2015) (149)** : essai rétrospectif n'explicitant pas ses critères de sélection ; les sujets retenus pour analyse ont fait l'objet d'une exploration endoscopique préalable normale, ce contexte différant de celui visé par ce rapport.
24. **Kalantari et al. (2015) (190)** : seuil de dosage fixé a posteriori à partir des résultats observés ; essai ayant exclu près de 20 % des sujets ne présentant ni une rectocolite hémorragique, ni un syndrome de l'intestin irritable (pathologies exclues arbitrairement : maladie de Crohn, colite microscopique,...) ; concentration de calprotectine considérée correspondant à la moyenne de deux dosages.
25. **Kennedy et al. (2015) (102)** : série de cas rétrospective ayant sélectionné 5,5 % des 16 267 sujets recensés dans une base de données de prescription de dosages de calprotectine ; les données individuelles ont été précisées a posteriori à partir d'une analyse rétrospective des dossiers ; la formulation des auteurs n'écartent pas la possibilité que près de la moitié des sujets inclus n'ait pas fait l'objet d'une exploration endoscopique ("Those cases where an organic diagnosis was not made at the time of the FC or where no colonoscopy had been performed (n=428)...") ; aucun seuil de positivité de calprotectine n'a été fixé et argumenté avant analyse rétrospective ; au final, les auteurs appliquent quatre seuils distincts de façon exploratoire et sans hiérarchisation.
26. **Kopylov et al. (2015) (154)** : essai rétrospectif ; le statut clinique des sujets était établi avant inclusion (maladie de Crohn).
27. **Kopylov et al. (2015) (153)** : le statut clinique des sujets était établi avant inclusion (maladie de Crohn).
28. **Kotze et al. (2015) (191)** : essai ne rapportant pas d'estimation des performances diagnostiques de calprotectine ; critères de sélection non précisés ; endoscopies non systématiques.
29. **Kwapisz et al. (2015) (192)** : la moitié des sujets inclus présentaient une MICI déjà diagnostiquée avant inclusion ; les dosages de calprotectine ont été interprétés en fonction de deux seuils non hiérarchisés.
30. **Lance et al. (2015) (97)** : analyse rétrospective de dosages de calprotectine prescrits dans des contextes cliniques variés et sans recours systématique à une exploration endoscopique.
31. **Maconi et al. (2015) (193)** : série de cas de statut clinique connu à l'inclusion dont le parcours diagnostique a été établi à partir d'observations collectées a posteriori au moyen de questionnaires.
32. **Olsen et al. (2015) (159)** : essai rétrospectif ; le contexte clinique de cet essai diagnostique ne répond pas au champ de cette évaluation.
33. **Seenan et al. (2015) (101)** : analyse rétrospective d'un sous-groupe des dosages de calprotectine prescrits (si résultats compris entre 100 et 200 µg/g) dans des contextes cliniques variés et sans recours systématique à une exploration endoscopique.
34. **Tursi et al. (2015) (194)** : le statut clinique des sujets était établi avant dosage de calprotectine ; le caractère prospectif d'essai n'est pas explicite ; les auteurs n'estiment pas les performances diagnostiques de calprotectine.
35. **Burri et al. (2014) (195)** : essai rétrospectif n'ayant sélectionné que 51 % de sujets recensés par manque de données enregistrées pour conduire l'analyse prévue a posteriori par les auteurs (risque élevé de biais de sélection mentionné par les auteurs) ; le seuil de dosage de calprotectine déterminé a posteriori (38 µg/g) diffère de celui prévu dans la partie méthode (50 µg/g) ; une part des motifs d'inclusion de cet essai (ne répond pas au contexte clinique ciblé par cette évaluation).
36. **Lee et al. (2013) (155)** : résumé de présentation à un congrès précisant que seuls les sujets présentant une concentration augmentée de calprotectine ont fait l'objet d'explorations complémentaires.
37. **Pavlidis et al. (2013) (108)** : étude n'ayant pas soumis près des deux tiers des sujets testés à un contrôle endoscopique.

38. **Schoepfer et al. (2013) (166)** : le statut clinique des sujets était connu avant inclusion (rectocolite hémorragique) ; le contexte clinique de recrutement ne correspond pas à l'indication évaluée par ce rapport.
39. **Strid et al. (2013) (170)** : essai ayant inclus des sujets dont le statut clinique était établi avant inclusion ; essai comparant des concentrations médianes de calprotectine entre groupes, sans faire référence à un seuil de positivité et sans estimer les performances diagnostiques de ce dosage.
40. **Jensen et al. (2012) (196)** : le profil clinique des sujets sélectionnés ne correspond pas à celui ciblé par cette évaluation.
41. **Licata et al. (2012) (157)** : le seuil de positivité prévu a priori et indiqué dans la partie méthode de la publication (i.e., 250 µg/g) n'est pas celui qui a été choisi et utilisé a posteriori à partir des résultats observés (i.e., 150 µg/g) ; la publication ne collige pas les données nécessaires à l'expression des performances du dosage de calprotectine selon le seuil prévu initialement (250 µg/g).
42. **Mindemark et al. (2012) (197)** : modélisation médico-économique s'appuyant sur une série de cas rétrospective et n'estimant aucune performance diagnostique de calprotectine.
43. **Sipponen et al. (2012) (168)** : le statut clinique d'une part des sujets inclus a été établi avant sélection ; le contexte de sélection de ces sujets ne correspond pas à celui ciblé par cette évaluation.
44. **Sydora et al. (2012) (198)** : le statut clinique des sujets sélectionnés était connu à l'inclusion (31), les sujets sans MICI impliquant une part arbitraire de l'effectif total inclus.
45. **Turvill et al. (2012) (100)** : série de cas rétrospective associant une exploration endoscopique au dosage de calprotectine dans moins de la moitié des cas.
46. **Jensen et al. (2011) (151)** : le contexte clinique des sujets sélectionnés ne correspond pas à celui ciblé par cette évaluation.
47. **Koulaouzidis et al. (2011) (176)** : essai rétrospectif ; le contexte clinique de cet essai diagnostique ne répond pas au champ de cette évaluation.
48. **Ricanek et al. (2011) (199)** : essai ne présentant pas d'estimation des performances diagnostiques de calprotectine et ne publiant aucune donnée le permettant (31) ; une part non définie de sujets présentant certaines pathologies organiques a été exclue sans justification argumentée (colites microscopiques, cancers colorectaux,...) ; 23 % des sujets inclus n'ont pas fait l'objet de dosage de calprotectine, cette inconstance n'étant pas justifiée.
49. **Langhorst et al. (2009) (200)** : essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine ; le statut clinique des sujets sélectionnés était connu avant inclusion ; les sujets liés à un diagnostic de syndrome de l'intestin irritable et présentant un dosage augmenté de protéine C réactive ou un antécédent d'entérocolite infectieuse ont été exclus.
50. **Damms et al. (2008) (146)** : le contexte d'essai diffère de celui ciblé par ce rapport (une partie des sujets ont été inclus pour dépistage, suivi ou pour un « bilan » ; près d'un sujet sur six était ainsi inclus pour un test de saignement occulte positif) ; le statut clinique d'une part des sujets inclus était connu à l'inclusion (les sujets inclus pour symptômes d'origine inconnu ne représentaient qu'à peu près un tiers de l'effectif total testé).
51. **Langhorst et al. (2008) (201)** : le statut clinique des sujets sélectionnés a été établi avant inclusion (31) ; plusieurs seuils de positivité de dosage de calprotectine sont utilisés sans avoir été fixés a priori.
52. **Schoepfer et al. (2008) (165)** : essai s'appuyant sur des critères de sélection et une période d'inclusion en grande partie communs à l'essai publié par les mêmes auteurs en 2007 ; le statut clinique d'une part des sujets testés était connu avant inclusion ; près de 11 % des sujets testés ont été exclus sans justification explicite si ce n'est celle d'exprimer les performances diagnostiques de calprotectine sans tenir compte d'un sous-groupe de pathologies organiques variées (polypes, cancer, colite non classée,...) ; les sensibilités/spécificités de calprotectine ne sont au final exprimées qu'en distinguant les sous-groupes « MICI » et « syndrome de l'intestin irritable ».
53. **Xiang et al. (2008) (202)** : le statut clinique des sujets testés était établi avant inclusion (sélection de sujets présentant une rectocolite hémorragique antérieurement diagnostiquée) (31).
54. **Chung-Faye et al. (2007) (203)** : le statut clinique d'une part des sujets testés était établi avant inclusion ; environ 24% des sujets inclus n'a pas fait l'objet d'exploration endoscopique ; le seuil de positivité appliqué (25 µg/g) n'est pas justifié et n'apparaît pas choisi a priori.
55. **D'Incà et al. (2007) (147)** : le statut clinique d'un peu plus de la moitié des sujets était connu avant inclusion ; une part des MICI connues incluses étaient en rémission (31).
56. **Kaiser et al. (2007) (152)** : le statut clinique des sujets testés était établi avant inclusion ce qui a conduit les auteurs à inclure une part de sujets en rémission de MICI (i.e., 15%).

57. **Schoepfer et al. (2007) (164)** : le statut clinique d'au moins une part des sujets testés était établi avant inclusion ; par ailleurs, près de 15 % des sujets testés ont été exclus sans justification explicite si ce n'est celle d'exprimer les performances diagnostiques de calprotectine sans tenir compte d'un sous-groupe de pathologies organiques variées (polypes, cancer, colite non classée) ; les sensibilités/spécificités de calprotectine ne sont pour autant pas exprimées globalement mais en distinguant deux à deux et variablement les groupes « MICI », « syndrome de l'intestin irritable » et « autres colites » (infectieuses, ischémiques, AINS).
58. **Schröder et al. (2007) (163)** : le seuil utilisé (n=76) pour estimer les performances de calprotectine a été optimisé a posteriori et de façon exploratoire à partir des résultats observés ; le seuil appliqué (24,3 µg/g) diffère de celui prévu dans la partie méthode de cette publication (15 µg/g).
59. **Shitrit et al. (2007) (167)** : la population d'essai ne correspond pas à celle ciblée par cette évaluation (« ...patients referred...for various indications, including screening ») ; la part des sujets asymptomatiques n'est pas précisée ; le seuil de positivité utilisé pour estimer les performances diagnostiques de calprotectine (i.e., 150 µg/g) ne correspond pas à celui prévu a priori dans la partie méthode de cette publication (i.e., 25 mg/kg).
60. **Amati et al. (2006) (204)** : essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine fécale, cet essai n'ayant sélectionné que des sujets présentant une MICI active en ou rémission et dont le statut clinique était connu avant inclusion.
61. **Garcia et al. (2006) (150)** : le seuil de positivité utilisé (i.e., 217 µg/g) pour estimer les performances diagnostiques de calprotectine a été fixé a posteriori à partir des résultats observés.
62. **Li et al. (2006) (156)** : le statut clinique des sujets testés était établi avant inclusion.
63. **Bharati et al. (2005) (144)** : essai publié uniquement sous forme de résumé de présentation à un congrès ne précisant ni le caractère prospectif des inclusions, ni le contexte clinique de sélection (« patients with possible IBS »), n'étant notamment pas établi quels examens les sujets testés avaient réalisés avant sélection ; le statut clinique des sujets n'a pas été défini à partir d'un recours systématique à l'endoscopie ; les causes des symptômes digestifs ne sont en outre pas explicitées pour une partie des sujets (« non-intestinal pathology », « miscellaneous ») ; ces imprécisions ne permettent pas au final de constituer de tableau de contingence pour estimer les performances du dosage de calprotectine que les auteurs ne qualifient qu'incomplètement dans leur résumé en ne traitant que de valeur prédictive négative de ce test.
64. **Dolwani et al. (2004) (148)** : le profil clinique de la population d'essai ne répond pas au contexte médical ciblé par cette évaluation ; le statut clinique d'une partie des sujets testés était établi avant inclusion.
65. **Wassell et al. (2004) (175)** : le statut clinique des sujets testés était établi avant inclusion (31) ; estimation rétrospective des performances diagnostiques de calprotectine selon un seuil de positivité optimisé a posteriori à partir des résultats observés (i.e., 90 µg/g).
66. **Costa et al. (2003) (145)** : essai ne définissant pas les critères médicaux d'inclusion des sujets testés (motifs de référés non précisés) ; le statut clinique des sujets était connu à l'inclusion (près des 2/3 des MICI incluses étaient en rémission) (31) ; les performances estimées par les auteurs ont tenu compte des sujets sains testés.
67. **Thjodleifsson et al. (2003) (174)** : le statut clinique des sujets était établi avant inclusion.
68. **Summerton et al. (2002) (12)** : une part des sujets testés avait un statut clinique établi avant inclusion ; les auteurs n'évoquent pas de choix de seuil de positivité émis avant essai dans la partie méthode de leur publication ; une part des résultats sont exprimés selon d'anciennes méthodes de dosage non ciblées par cette évaluation (concentrations exprimées en mg/L).
69. **Tibble et al. (2002) (173)** : près d'un tiers des sujets inclus n'a pas fait l'objet d'une iléo-coloscopie (le suivi clinique a été limité à 3 mois) ; le dosage de calprotectine a été interprété en se référant à un seuil de 10 mg/L.
70. **Tibble et al. (2001) (172)** : publication correspondant à une revue générale et non à un essai diagnostique original.
71. **Limburg et al. (2000) (158)** : 20 % des sujets inclus présentaient une pathologie inflammatoire chronique connue ; la concentration de calprotectine prise en compte correspond à la moyenne de deux mesures et non à une mesure unique comme prévu par les critères de sélection définis lors du cadrage de ce sujet ; le seuil de positivité prévu a priori (50 µg/g) n'est pas celui qui a été utilisé dans les résultats présentés (100 µg/g).
72. **Tibble et al. (2000) (171)** : près de 33 % des sujets inclus de façon prospective n'ont pas fait l'objet d'une exploration par iléo-coloscopie ; le dosage de calprotectine a été interprété en se référant à un seuil de 10

mg/L ; *Waugh et al.* ont estimé que cette étude constituait un sous-groupe de celle publiée en 2002 par les mêmes auteurs (31).

73. **Roseth et al. (1997) (161)** : cette étude a été publiée en dehors de la période de recherche ciblée par ce rapport ; le statut clinique des sujets testés était au-delà établi avant inclusion.
74. **Roseth et al. (1992) (160)** : cette étude, prise en compte par une méta-analyse antérieure (cf. *supra*, *Van Roon et al.*) a été publiée en dehors de la période de recherche ciblée par ce rapport ; le statut clinique des sujets sélectionnés était connu avant inclusion ; les auteurs ont comparé des concentrations médianes de calprotectine entre groupes sans estimation explicite des performances diagnostiques de ce dosage.

Annexe 6. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population adulte (Qa)

Conformément aux orientations prises lors du cadrage de ce sujet (1), les **risques de biais** des études sélectionnées ont été évalués en adaptant la grille²¹⁵ du QUADAS 2 aux spécificités de l'évaluation du dosage de calprotectine (tableau 10). Les risques de biais associés à chacun des questionnements prévus par cette grille ont été qualifiés de faibles, incertains ou élevés. Une étude a été jugée à risque incertain ou élevé de biais si l'un au moins des domaines de questionnement prévu par la grille du QUADAS 2 était lui-même associé à un risque incertain ou élevé de biais²¹⁶ (tableau 11).

Tableau 10. Adaptation des *items* du QUADAS 2 à l'évaluation du dosage de calprotectine fécale.

DOMAINE 1 : SELECTION DES PATIENTS

Le processus de sélection des sujets a-t-il pu introduire un biais ?	<p>Risque de biais de sélection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas d'inclusion prospective de sujets répondant à des circonstances et critères cliniques explicites (précisions publiées indiquant si les sujets inclus étaient examinés en soins primaires ou étaient référés en centre secondaire voire tertiaire ; critères épidémiocliniques et paracliniques d'inclusion publiés (notamment examens préalables, signes et symptômes exigés ou exclus)) ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> en présence de critères de sélection non explicites (par exemple inclusion pour « symptômes digestifs » dont la nature n'est pas explicitée,...) - ce risque sera jugé <u>élevé</u> si le statut clinique des sujet était connu à l'inclusion (ex. sujets « sains », MICI connue).
---	--

Des sujets consentants <u>inclus</u> ont-ils été écartés des estimations diagnostiques publiées ?	<p>Risque de biais de sélection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ce risque sera jugé <u>faible</u> si moins de 10 % des sujets ont été exclus des estimations diagnostiques présentées ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> si 10 à 20 % des sujets ont été exclus pour des motifs indépendants du dosage de calprotectine ; - ce risque sera jugé <u>élevé</u> si plus de 20 % des sujets ont été exclus ou si plus de 10 % des sujets ont été exclus pour des raisons inconnues ou non indépendantes du dosage de calprotectine.
--	--

DOMAINE 2 : TEST INDEX (CALPROTECTINE FECALE)

Les performances diagnostiques de calprotectine ont-elles été estimées selon un seuil prévu au protocole ?	<p>Risque de biais d'interprétation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas de seuil décrit dans la partie méthode de publication comme ayant été choisi avant essai ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> soit en l'absence de précision dans la partie méthode de publication suivie par l'application, dans la partie résultats, du seuil recommandé par l'industriel et présenté comme tel ; soit en cas de seuils multiples non hiérarchisés présentés dans la partie méthode de publication ; soit en cas de formulation ambiguë. - ce risque sera jugé <u>élevé</u> en cas de seuil fixé <i>a posteriori</i> à partir des résultats observés.
---	---

Les performances diagnostiques de calprotectine ont-elles été	Risque de biais d'interprétation :
--	---

²¹⁵ QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*.

²¹⁶ La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

estimées à partir d'un prélèvement fécal unique ?

- ce risque sera jugé faible en cas de dosage réalisé à partir d'un prélèvement fécal unique ;
- il sera jugé incertain si ce critère n'est pas précisé ou si l'impact de prélèvements multiples n'est pas précisé ou a modifié moins de 10 % des classements opérés ;
- ce risque sera jugé élevé s'il est établi que le caractère multiple des prélèvements a modifié au moins 10 % des classements opérés par les investigateurs d'essai.

Le dosage de calprotectine fécale a-t-il été interprété en insu du test de référence ?

Risque de biais d'interprétation :

- ce risque sera jugé faible en cas de dosage de calprotectine réalisé systématiquement avant ou en insu de l'endoscopie ;
- en cas de test ELISA et en l'absence d'insu explicite, ce risque sera qualifié d'incertain ;
- en cas de dosage immunochromatographique non interprété par un lecteur automatisé et en l'absence d'insu explicite, ce risque sera jugé élevé.

DOMAINE 3 : TEST DE REFERENCE (COLOSCOPIE OPTIQUE)

Les modalités d'exploration endoscopique mises en œuvre ont-elles permis de classer correctement chaque sujet testé ?

Risque de biais de classement et d'incorporation :

- ce risque sera jugé faible si le statut malade du sujet testé (MICI en premier lieu) a été affirmé en s'appuyant sur des résultats de coloscopie couplée à des biopsies et analyses histologiques ;
- ce risque sera jugé incertain en l'absence de précisions suffisantes ou en l'absence d'analyses histologiques systématiques ;
- ce risque sera jugé élevé en cas d'exploration limitée à une recto-sigmoïdoscopie ou si, en présence d'observations endoscopiques équivoques, le statut « malade » a été affirmé en tenant compte du résultat de calprotectine (biais d'incorporation).

Le test de référence a-t-il été interprété en insu du test à évaluer ?

Risque de biais d'interprétation :

- ce risque sera jugé faible en cas d'endoscopie réalisée en insu du résultat de dosage de calprotectine fécale ;
- il sera jugé incertain en l'absence de précision suffisante ou en l'absence d'insu explicite.

DOMAINE 4 : RISQUE DE BIAIS ASSOCIE A LA PROCEDURE DE VERIFICATION

Les dosages de calprotectine ont-ils été systématiquement vérifiés par une exploration endoscopique ?

Risque de biais de vérification :

- ce risque sera jugé faible en cas d'endoscopie systématique ;
- ce risque sera jugé incertain en l'absence de précisions suffisantes ou si moins de 5 % des sujets testés n'ont pas fait l'objet d'exploration endoscopique mais ont fait l'objet à la place d'une exploration par imagerie ;
- ce risque sera jugé élevé en cas d'exploration endoscopique volontairement non systématique (ex. vérification uniquement des dosages « positifs ») ou si plus de 5 % des sujets testés n'ont pas fait l'objet d'endoscopie.

Un délai « acceptable » séparerait-il le dosage de calprotectine de sa vérification par endoscopie ?

Risque de biais de classement :

- conformément au positionnement pris par les parties prenantes consultées lors du cadrage (1), ce risque sera jugé faible si moins d'un mois sépare ces deux examens ;
- il sera jugé incertain si un à trois mois séparaient ces deux examens ou en l'absence de précision explicite ;
- ce risque sera jugé élevé si plus de trois mois séparaient le dosage de calprotectine de l'exploration endoscopique.

► Analyse synthétique des risques de biais associés aux essais sélectionnés

Tableau 11. Evaluation des risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés et menés en population adulte (QUADAS 2).

PUBLICATIONS	DOMAINE 1			DOMAINE 2			DOMAINE 3			DOMAINE 4		
	risque de biais associée à la procédure de sélection des patients			risque de biais associé au test à évaluer « calprotectine fécale »			risque de biais associé au test de référence « coloscopie optique »			risque de biais associé à la procédure de vérification		
	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé
Carroccio <i>et al.</i> (47)		?		✓					✗	✓		
Otten <i>et al.</i> (46)			✗	✓				?		✓		
Jeffery <i>et al.</i> (45)		?			?			?				?
El Badry <i>et al.</i> (44)		?			?			?		✓		
Manz <i>et al.</i> (42) (43)	✓			✓				?		✓		
Caviglia <i>et al.</i> (41)			✗		?		✓					?
Mowat <i>et al.</i> (40)		?			?			?				?
Wagner <i>et al.</i> (39)	✓				?			?				?
Elias <i>et al.</i> (37) (38)	✓			✓				?				?

Annexe 7. Transposabilité médicale et technique des essais diagnostiques menés en population adulte (Qa)

- Tableau 12** Critères d'inclusion mentionnés par les essais analysés
- Tableau 13** Caractères épidémio-clinique des sujets inclus dans les essais analysés
- Tableau 14** Diagnostics finaux mentionnés dans les essais analysés
- Tableau 15** Classement des pathologies identifiées dans les essais diagnostiques menés en population adulte et sélectionnés dans ce rapport
- Tableau 16** Caractéristiques techniques des dosages de calprotectine décrites dans les essais analysés
- Tableau 17** Modalités des explorations endoscopiques de référence décrites dans les essais analysés

Tableau 12a. Critères d'inclusion mentionnés par les essais analysés (sujets adultes).

	Elias et al. (37) Pays-Bas	Wagner et al. (39) Suède	Mowat et al. (40) UK	Manz et al. (42) Suisse
CRITERES D'INCLUSION MENTIONNES				
Critères d'âge	> 18 ans	> 18 ans	> 16 ans	> 18 ans
Contexte clinique d'inclusion				
<i>formulation principale</i>	sujets symptomatiques référés à une endoscopie pour suspicion de pathologie colorectale	sujets référés à une endoscopie pour « diarrhée non sanglante » (> 3s)	sujets symptomatiques référés pour endoscopie	Sujets référés à une coloscopie pour douleur abdominale
<i>douleur abdominale</i>	possible (> 2 s)	nr	possible	oui (motif principal)
<i>troubles du transit</i>	possible (> 2 s)	nr	possible	possible
<i>signes clinique d'alarme admis</i>	rectorragie, amaigrissement, > 50 ans	nr	tous	nr
<i>signes clinique d'alarme exclus</i>	-	rectorragie	aucun	-
Marqueur sanguin anormal admis à l'inclusion	admis	nr	nr	nr
CRITERES D'EXCLUSION MENTIONNES				
Gastro-entérite infectieuse ou parasitaire	oui	-	-	-

nr : non renseigné

Tableau 12b. Critères d'inclusion mentionnés par les essais analysés (sujets adultes).

	EI Badry <i>et al.</i> (44) Egypte	Jeffery <i>et al.</i> (45) UK	Carroccio <i>et al.</i> (47) Italie
CRITERES D'INCLUSION MENTIONNES			
Critères d'âge	« sujets adultes »	> 18 ans	> 18 ans
Contexte clinique d'inclusion			
<i>formulation principale</i>	Sujets symptomatiques (> 6 mois) référés pour une endoscopie	Sujets symptomatiques (> 3 mois) référés pour une endoscopie	Sujets référés pour une exploration endoscopique d'une diarrhée chronique non sanglante (> 4 s)
<i>douleur abdominale</i>	possible	nr	possible
<i>troubles du transit</i>	possible	nr	diarrhée
<i>signes clinique d'alarme admis</i>	rectorragie, amaigrissement	nr	nr
<i>signes clinique d'alarme exclus</i>	aucun	nr	rectorragie franche ; « colorectal cancer syndrome »
Marqueur sanguin anormal admis à l'inclusion	admis	nr	nr
CRITERES D'EXCLUSION MENTIONNES			
Gastro-entérite infectieuse ou parasitaire	-	oui	-
Exploration endoscopique < 2 ans	-	-	oui
Autre	AINS, aspirine, anticoagulants ; affection inflammatoire systémique ; cirrhose	affection grave concomitante	grossesse, polypose

nr : non renseigné

Tableau 13. Caractères épidémiologique des sujets inclus dans les essais analysés (sujets adultes).

	Elias <i>et al.</i> (37)	Wagner <i>et al.</i> (39)	Mowat <i>et al.</i> (40)	Manz <i>et al.</i> (42)	El Badry <i>et al.</i> (44)	Jeffery <i>et al.</i> (45)	Carroccio <i>et al.</i> (47)
Effectifs analysés* (n dosage/n inclus)	740 / 810	62 / 67	726 / 755	361- 405 / 405§§	39/39	105 / 105	70 / 70
Age (moyen/médian/étendue en années)	- / 61 / 19-92	57 / - / 18-88	- / 64 / 16-90	- / 63 / 18-97	34-40 / - / -	- / 45 / 18-86	- / 35 / 18-72
Sexe masculin (%)	45,1 ^α	25 ^α	45,3 ^α	44,2 ^α	51*	41*	43*
Douleur abdominale (%)	80,7 ^α	nr	11 ^α	100 ^α	nr	nr	nr
Modifications du transit (%)	65,5 ^α	100	42,8 ^α	nr	nr	nr	nr
Diarrhée (%)	29,1 ^α	100	16,8 ^α	nr	nr	nr	100*
Rectorragie (%)	43,6 ^α	0	34,2 ^α	nr	nr	nr	nr
Amaigrissement (%)	19,2 ^α	nr	0,9 ^α	nr	nr	nr	nr
Fièvre (%)	11 ^α	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Masse palpable (%)	4,8 ^α	nr	0,3 ^α	nr	nr	nr	nr
Toucher rectal anormal (%)	7,8 ^α	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Anémie (%)	5,5 ^α	nr	8,9 ^α	nr	nr	nr	nr
Dosage anormal de CRP (%)	9,4 ^α	nr	nr	nr	nr	nr	23*

* : effectifs de dosages de calprotectine analysés tenant compte des données manquantes (% exprimés en fonction de cet effectif de sujets analysés)

α : % mentionné par les auteurs ne tenant pas compte des données manquantes associées au dosage de calprotectine

§§ : effectif variant selon le test de calprotectine pris en compte (ELISA ou immunochromatographique)

nr : non renseigné

Tableau 14. Diagnostics finaux mentionnés dans les essais analysés (sujets adultes).

	Elias et al. (37)	Wagner et al. (39)	Mowat et al. (40)	Manz et al. (42)	El Badry et al. (44)	Jeffery et al. (45)	Carroccio et al. (47)
MICI	4,6%[¶]	6,4%[§]	4,5%[§]	6,4%[§]	23%[§]	9,5%[§]	13%[§]
<i>maladie de Crohn</i>	<i>nr</i>	3,2% [§]	<i>nr</i>	2,4% [§]	2,5% [§]	8,5% [§]	13% [§]
<i>rectocolite hémorragique</i>	<i>nr</i>	3,2% [§]	<i>nr</i>	4% [§]	20,5% [§]	1% [§]	0% [§]
<i>forme indéterminée</i>	<i>nr</i>	-	<i>nr</i>	-	-	-	-
Troubles fonctionnels	<i>nr</i>	72,6%^{§*}	33,2%^{§*}	64,6%^{§*}	51%[§]	86,5%[§]	57%[§]
Autres pathologies organiques	<i>nr</i>	21%[§]	62,3%[§]	29%[§]	26%[§]	4%[§]	30%[§]
<i>colite microscopique</i>	<i>nr</i>	21% [§]	-	1,2% [§]	-	1% [§]	3% [§]
<i>colite infectieuse</i>	<i>nr</i>	-	-	2% [§]	-	-	-
<i>maladie cœliaque</i>	<i>nr</i>	-	-	-	-	1% [§]	14% [§]
<i>intolérance alimentaire</i>	<i>nr</i>	-	-	-	-	-	3% [§]
<i>pathologie diverticulaire</i>	<i>nr</i>	-	25,2% [§]	-	13% [§]	-	-
<i>diverticulite</i>	2,2% [¶]	-	-	3,2% [§]	-	1% [§]	6% [§]
<i>cancer colorectal</i>	4,6% [¶]	-	3,7% [§]	4% [§]	8% [§]	1% [§]	4% [§]
<i>adénome</i>	<i>nr</i>	-	-	10,4% [§]	5% [§]	-	-
<i>adénome à haut risque</i>	6% [¶]	-	5,4% [§]	-	-	-	-
<i>adénome à bas risque</i>	<i>nr</i>	-	8,6% [§]	-	-	-	-
<i>pathologie hémorroïdaire</i>	<i>nr</i>	-	13% [§]	-	-	-	-
<i>œsophagite</i>	<i>nr</i>	-	-	5,2% [§]	-	-	-
<i>pathologie gastrique</i>	<i>nr</i>	-	-	3% [§]	-	-	-

¶ : % mentionné par les auteurs ne tenant pas compte des données manquantes associées au dosage de calprotectine

§ : % exprimés en fonction de l'effectif de dosages de calprotectine analysés (données manquantes prises en compte)

* : les auteurs parlent de muqueuse normale à l'endoscopie (sujets symptomatiques classés dans cette analyse dans le groupe « pathologie fonctionnelle »)

Tableau 15. Classement des pathologies identifiées dans les essais diagnostiques menés en population adulte et sélectionnés dans ce rapport.

Essai	Classement médical publié par les auteurs		Reclassement opéré pour la méta-analyse principale
	"malades"	"non malades"	
Carroccio <i>et al.</i> (47)	MICI (n=9) ; colite microscopique (n=2) ; diverticulite (n=4) ; cancer/polype (n=3) ; maladie coéliqua (n=10) ; intolérance alimentaire (n=2)	SII (n=40)	Aucun
Jeffery <i>et al.</i> (45)	MICI (n=10) ; colite microscopique (n=1) ; diverticulite (n=1) ; cancer colorectal (n=1) ; maladie coéliqua (n=1)	SII (n=91)	Aucun
El Badry <i>et al.</i> (44)	MICI (n=6) ; cancer colorectal (n=3), polype (n=2), pathologie diverticulaire (n=5)	SII (n=20) ; contrôles sains (n=10)	Polypes reclassés parmi les "non malades" ; contrôles sains exclus (statut clinique connu à l'inclusion).
Manz <i>et al.</i> (42)	MICI (n=26) ; diverticulite (n=13) ; colite microscopique (n=5) ; colite infectieuse (n=8) ; cancer colorectal (n=16) ; ulcère/cancer gastrique (n=12) ; adénome (n=42) ; œsophagite (n=21)	Muqueuse normale à l'endoscopie (n=253) ; polype hyperplasique (n=9)	Sujets présentant un "adénome" reclassés parmi les "non malades"
Mowat <i>et al.</i> (40)	MICI (n=34) ; cancer (n=28) ; adénome avancé (n=41)	Muqueuse normale à l'endoscopie (n=241) ; diverticule (n=190) ; hémorroïdes (n=98) ; polype (n=65)	Sujets présentant un "adénome" reclassés parmi les "non malades"
Wagner <i>et al.</i> (39)	MICI (n=4) ; colite microscopique (n=13)	Muqueuse normale à l'endoscopie (n=45)	Aucun
Elias <i>et al.</i> (37)	MICI (n=37) ; cancer colorectal (n=37) ; diverticulite (n=18) ; adénome avancé (n=49)	nr	Reclassement non possible en "non malades" des sujets présentant un adénome avancé par manque de précisions publiées

nr : non renseigné / MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale / SII : syndrome de l'intestin irritable

Tableau 16a. Caractéristiques techniques des dosages de calprotectine décrites dans les essais analysés (sujets adultes).

	Elias et al. (37)	Wagner et al. (39)	Mowat et al. (40)	Manz et al. (42)
Nombre de prélèvement fécal	1	nr	1	1
Conditions de prélèvement	avant préparation colique	nr	nr	à la maison, 24 h avant préparation
Température d'acheminement (°C)	4° C	nr	température ambiante	4° C
Délai d'acheminement (jours)	≤ 2 jours	nr	≤ 2 jours	≤ 2 jours
Température de conservation (°C)	- 20°C (67,9% des cas)	nr	-20°C	nr
Technique de dosage utilisée	ELISA / IC ^α	ELISA	ELISA	ELISA
Test utilisé	EK-CAL (Bühlmann®) / Quantum Blue ^α (Bühlmann®)	PhiCal (Calpro AS®)	EK-CAL (Bühlmann®)	EK-CAL (Bühlmann®) / PhiCal (Calpro AS®)
Anticorps monoclonal/polyclonal	nr	nr	nr	monoclonal/polyclonal
Gamme de concentrations mesurables (µg/g)	nr / 30-300 ^α	nr	nr	10-600 / 20-2500
Répétabilité (CV, % (concentration µg/g))	nr	< 10 % (nr)	5,3% (37µg/g) 4,7% (152 µg/g)	4,7% (nr) / 2,1 % (nr)
Méthode d'extraction des protéines fécales	pesée (80mg)	nr	nr	pesée (100 mg)
Seuil de positivité prévu au protocole (µg/g)	50	100	50	50
Zone grise prévue au protocole (µg/g)	-	-	-	-
Seuil exploratoire de positivité (µg/g)	-	-	200	51/22,4
Zone grise exploratoire utilisée (µg/g)	-	-	-	-
échec technique (%)	nr	nr	4,4 % (46/1043)	nr

nr : non renseigné / CV : coefficient de variation

α : test immunochromatographique

Tableau 16b. Caractéristiques techniques des dosages de calprotectine décrites dans les essais analysés (sujets adultes).

	El Badry <i>et al.</i> (44)	Jeffery <i>et al.</i> (45)	Carroccio <i>et al.</i> (47)
Nombre de prélèvement fécal	1	1	2 [§]
Conditions de prélèvement	nr	nr	nr
Température d'acheminement (°C)	nr	nr	nr
Délai d'acheminement (jours)	nr	nr	nr
Température de conservation (°C)	-20°C	-20°C	-20°C
Technique de dosage utilisée	ELISA	ELISA	ELISA
Test utilisé	Phical (<i>Nycomed Pharma AS</i> [®])	Phical (<i>Calpro AS</i> [®])	Calprest (<i>Eurospital</i> [®])
Anticorps monoclonal/polyclonal	nr	polyclonal	polyclonal
Gamme de concentrations mesurables (µg/g)	nr	nr	nr
Répétabilité (CV, % (concentration µg/g))	nr	nr	3,1% (63 µg/g)
Méthode d'extraction des protéines fécales	nr	pesée (100mg)	pesée (100mg ; 2 fois)
Seuil de positivité prévu au protocole (µg/g)	50	50	50
Zone grise prévue au protocole (µg/g)	-	-	-
Seuil exploratoire de positivité (µg/g)	100	-	100
Zone grise exploratoire utilisée (µg/g)	-	-	-
échec technique (%)	0	0	0

nr : non renseigné / * : les auteurs ont effectué la moyenne des deux concentrations mesurées, sans autre précision fournie / ** : les informations présentées dans la publication ne permettent pas de certifier que ce seuil a été choisi avant le début des inclusions.

§ : les auteurs indiquent avoir effectué la moyenne de deux prélèvements d'un même échantillon fécal

Tableau 17a. Modalités des explorations endoscopiques de référence décrites dans les essais analysés (sujets adultes).

	Elias et al. (37)	Wagner et al. (39)	Mowat et al. (40)	Manz et al. (42)
Effectif analysé (n=)	740	62	726	361-405
Exploration basse prévue *	coloscopie ou sigmoïdoscopie (% nr)	iléocoloscopie	« endoscopie »	coloscopie
% iléo-coloscopie effective **	nr	nr	nr	nr
Exploration haute prévue *	-	-	-	si coloscopie normale et calprotectine > 50 µg/g
% exploration haute effective **	-	-	-	18%
% endoscopie incomplète	nr	1,5 % (1/67, exclu)	nr	1,1 % (exclus)
Type de préparation colique mise en œuvre	nr	nr	nr	nr
Score de qualité de préparation	nr	nr	nr	nr
Réalisation sous anesthésie générale	nr	nr	nr	nr
Qualification du/des opérateur(s)	Gastro-entérologues (> 1000 endoscopies/an)	nr	nr	4 gastro-entérologues seniors
Nombre de sites de biopsie prévus *	nr	9	nr	nr
Nombre de biopsies par site prévu *	nr	2	nr	biopsie si « nécessaire »
Nombre médian de sites effectifs de biopsie **	nr	nr	nr	nr
Nombre médian de biopsies réalisées **	nr	nr	nr	nr
Score d'activité endoscopique	nr	nr	nr	nr
Exploration anatomique complémentaire	nr	nr	nr	capsule (2,8 %)

nr : non renseigné / * : informations présentées dans la partie méthode de la publication / ** : informations présentées dans la partie résultats de la publication.

Tableau 17b. Modalités des explorations endoscopiques de référence décrites dans les essais analysés (sujets adultes).

	El Badry <i>et al.</i> (44)	Jeffery <i>et al.</i> (45)	Carroccio <i>et al.</i> (47)
Effectif analysé (n=)	39	105	70
Exploration basse prévue *	iléocoloscopie	coloscopie	coloscopie (> 40 ans) ou rectosigmoïdoscopie (<40 ans)
% iléo-coloscopie effective **	nr	96,2%	nr
Exploration haute prévue *	-	nr	nr
% exploration haute effective **	-	nr	nr
% endoscopie incomplète	nr	nr	nr
Type de préparation colique mise en œuvre	nr	nr	nr
Score de qualité de préparation	nr	nr	nr
Réalisation sous anesthésie générale	nr	nr	nr
Qualification du/des opérateur(s)	nr	nr	nr
Nombre de sites de biopsie prévus *	nr	nr	nr
Nombre de biopsies par site prévu *	"Biopsies multiples des lésions"		nr
Nombre médian de sites effectifs de biopsie **	nr	nr	nr
Nombre médian de biopsies réalisées **	nr	nr	nr
Score d'activité endoscopique	nr	nr	nr
Exploration anatomique complémentaire	Echographie abdominale (% nr)	« imagerie » (3,8%)	possible (% nr)

nr : non renseigné / * : informations présentées dans la partie méthode de la publication / ** : informations présentées dans la partie résultats de la publication.

Annexe 8. Méta-analyses secondaires mises en œuvre pour évaluer l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en population adulte

META-ANALYSE SECONDAIRE

Résultats publiés sans reclassement des adénomes avancés

Estimations par étude

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Elias et al. (2016)	92	327	37	284	0.71 [0.63, 0.79]	0.46 [0.42, 0.51]
Mowat et al. (2016)	76	374	25	251	0.75 [0.66, 0.83]	0.40 [0.36, 0.44]
Manz et al. (2012)	111	13	32	249	0.78 [0.70, 0.84]	0.95 [0.92, 0.97]
Jeffery et al. (2009)	13	7	1	84	0.93 [0.66, 1.00]	0.92 [0.85, 0.97]
El Badry et al. (2010)	19	3	0	17	1.00 [0.82, 1.00]	0.85 [0.62, 0.97]

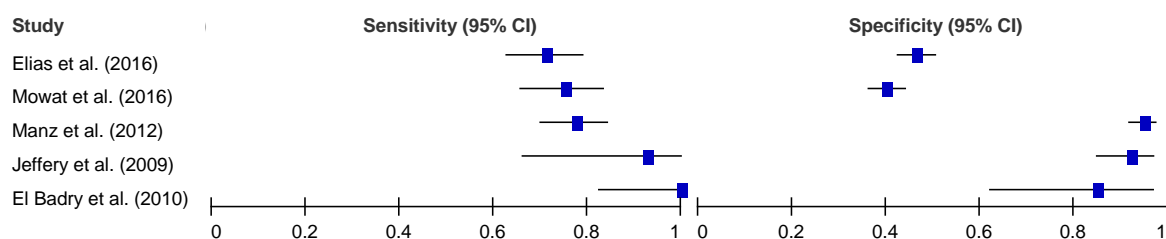


Figure 7. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; TP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; TN : vrai négatif) ;

Seuil : 50 µg/g ; Pathologies cibles : pathologies organiques significatives incluant les adénomes avancés

Méta-analyse par modèle bivariée

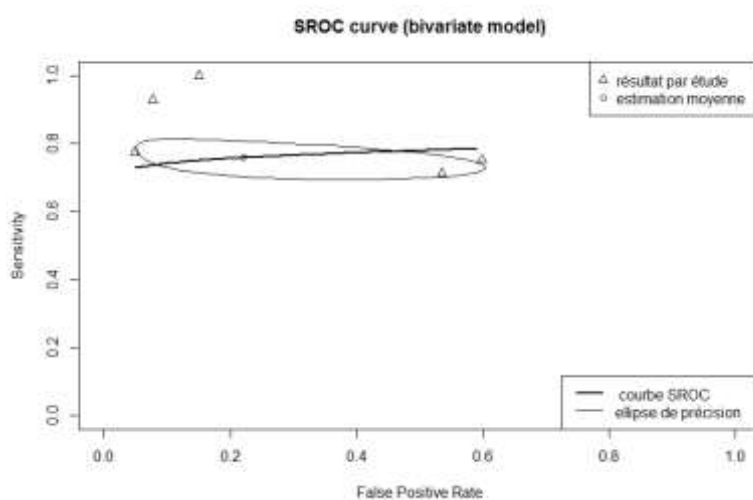


Figure 8. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité « moyenne » estimées par méta-analyse et modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,757) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

ANALYSE SECONDAIRE DE SENSIBILITE

Prise en compte de l'essai à haut risque de biais de Carroccio et al.

Estimations par étude

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Carroccio et al. (2003)	19	8	11	32	0.63 [0.44, 0.80]	0.80 [0.64, 0.91]
Elias et al. (2016)	92	327	37	284	0.71 [0.63, 0.79]	0.46 [0.42, 0.51]
Manz et al. (2012)	79	45	22	259	0.78 [0.69, 0.86]	0.85 [0.81, 0.89]
Mowat et al. (2016)	52	398	8	268	0.87 [0.75, 0.94]	0.40 [0.36, 0.44]
Jeffery et al. (2009)	13	7	1	84	0.93 [0.66, 1.00]	0.92 [0.85, 0.97]
El Badry et al. (2010)	17	5	0	17	1.00 [0.80, 1.00]	0.77 [0.55, 0.92]

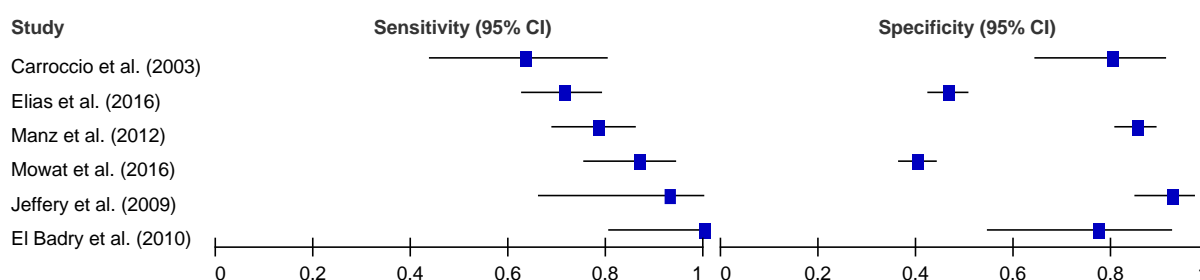


Figure 9. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; TP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; TN : vrai négatif) ;

Seuil : 50 µg/g ; Pathologies cibles : pathologies organiques significatives hors adénome avancé (sauf Elias et al. incluant les adénomes avancés)

Méta-analyse par modèle bivariée

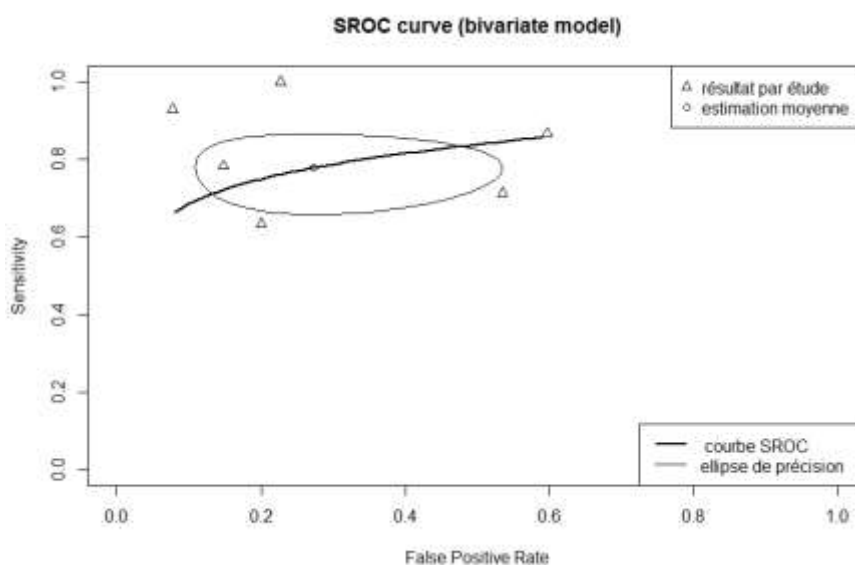


Figure 10. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité « moyenne » estimées par méta-analyse et modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,78) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

ANALYSE SECONDAIRE EN SOUS-GROUPE

Etude de l'influence du recours à un seuil de 100 µg/g

Estimations par étude

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Wagner et al. (2016)	6	8	11	37	0.35 [0.14, 0.62]	0.82 [0.68, 0.92]
Carroccio et al. (2003)	13	3	17	37	0.43 [0.25, 0.63]	0.93 [0.80, 0.98]
El Badry et al. (2010)	15	0	4	20	0.79 [0.54, 0.94]	1.00 [0.83, 1.00]

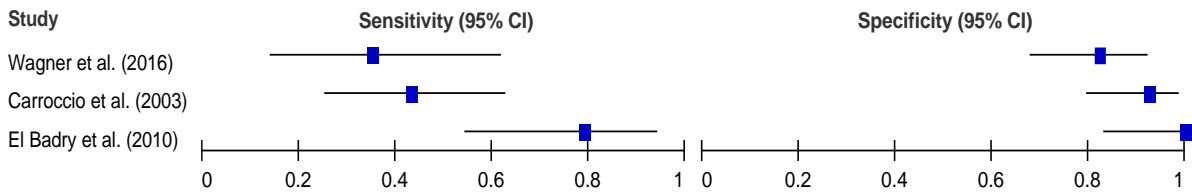


Figure 11. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; TP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; TN : vrai négatif).

Seuil : 100 µg/g ; Pathologies cibles : pathologies organiques significatives

Méta-analyse par modèle bivariable

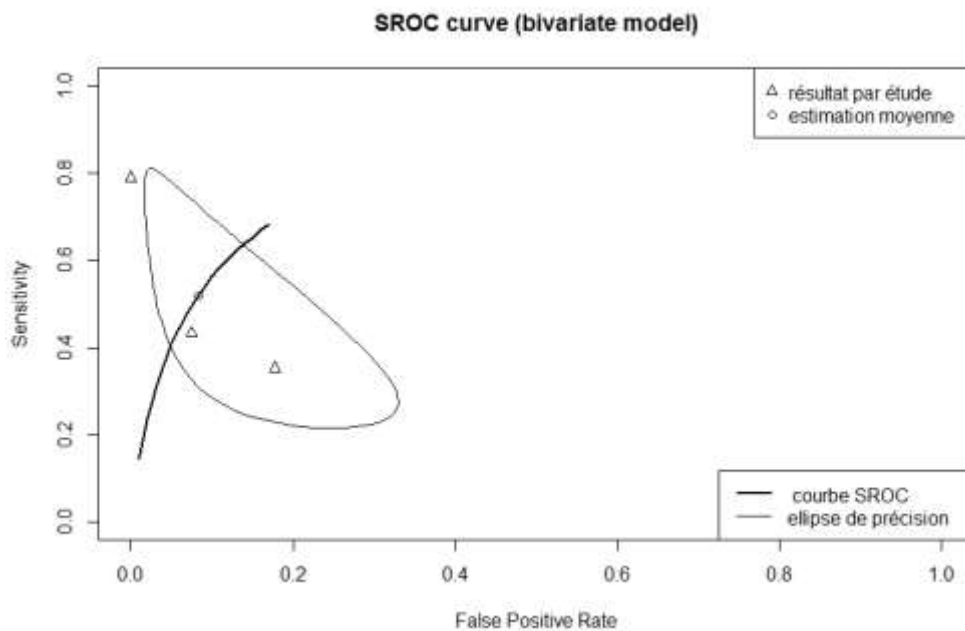


Figure 12. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité « moyenne » estimées par méta-analyse et modèle bivariable (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,505) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

ANALYSE SECONDAIRE EN SOUS-GROUPE

Étude de l'influence de la technique ELISA utilisée : anticorps monoclonaux

Estimations par étude

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Elias et al. (2016)	92	327	37	284	0.71 [0.63, 0.79]	0.46 [0.42, 0.51]
Manz et al. (2012)	79	45	22	259	0.78 [0.69, 0.86]	0.85 [0.81, 0.89]
Mowat et al. (2016)	52	398	8	268	0.87 [0.75, 0.94]	0.40 [0.36, 0.44]

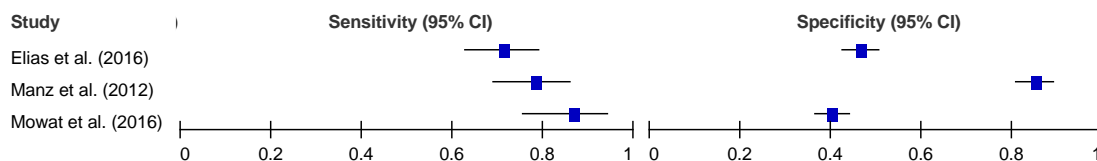


Figure 13. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; TP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; TN : vrai négatif) ;

Seuil : 50 µg/g ; Pathologies cibles : pathologies organiques significatives hors adénome avancé (sauf Elias et al. incluant les adénomes avancés)

Méta-analyse par modèle bivariée

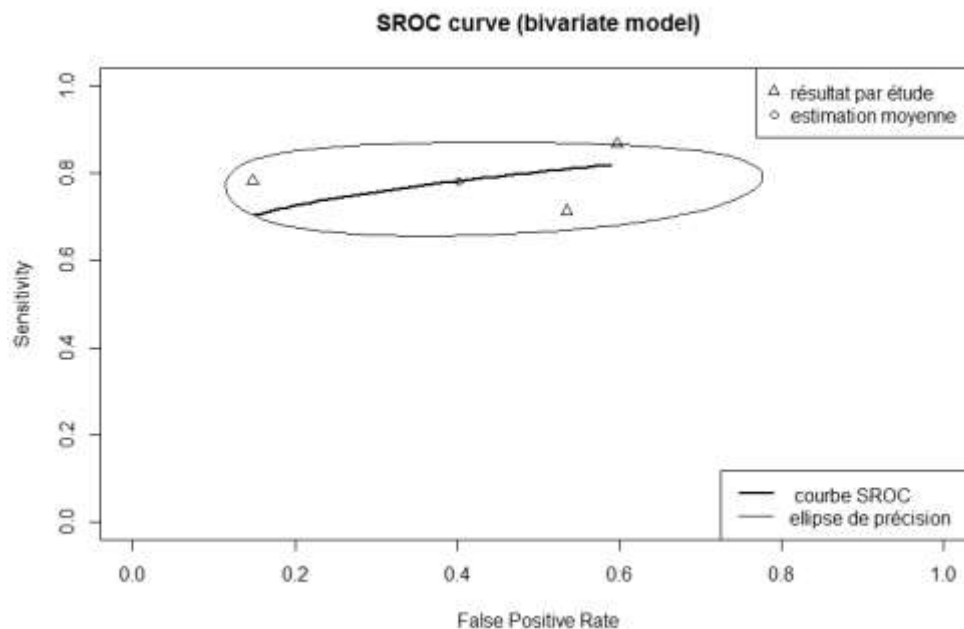


Figure 14. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité « moyenne » estimées par méta-analyse et modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,764) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

ANALYSE SECONDAIRE EN SOUS-GROUPE

Etude de l'influence de la technique ELISA utilisée : anticorps polyclonaux

Estimations par étude

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Manz et al. (2012)	45	14	44	258	0.51 [0.40, 0.61]	0.95 [0.92, 0.97]
Carroccio et al. (2003)	19	8	11	32	0.63 [0.44, 0.80]	0.80 [0.64, 0.91]
Jeffery et al. (2009)	13	7	1	84	0.93 [0.66, 1.00]	0.92 [0.85, 0.97]
El Badry et al. (2010)	17	5	0	17	1.00 [0.80, 1.00]	0.77 [0.55, 0.92]

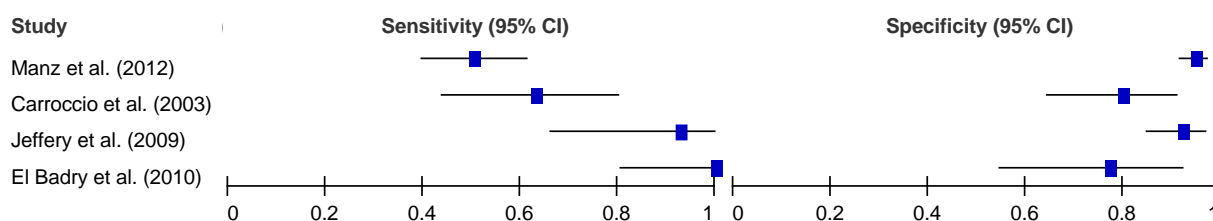


Figure 15. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale estimées auprès de sujets adultes (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane ; TP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; TN : vrai négatif) ;

Seuil : 50 µg/g ; Pathologies cibles : pathologies organiques significatives hors adénome avancé

Méta-analyse par modèle bivariée

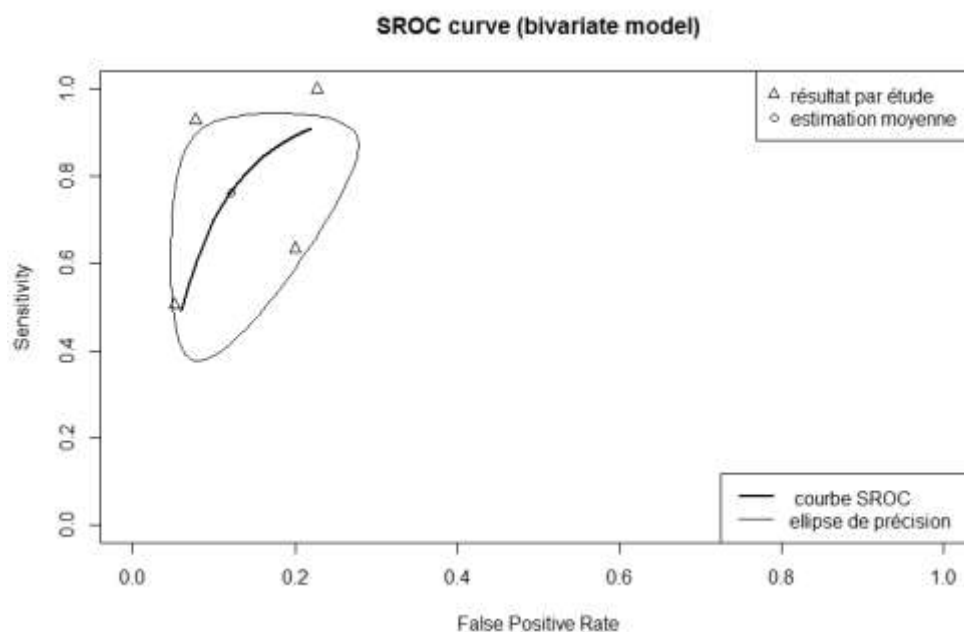


Figure 16. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités estimées par chaque étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité « moyenne » estimées par méta-analyse et modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein et gras ; AUC : 0,757) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

Annexe 9. Modalités d'estimation des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) associées au dosage de calprotectine en population adulte

Dans ce rapport, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de calprotectine ont été estimées à partir des formules suivantes (22, 24, 49, 50) :

$$\text{VALEUR PREDICTIVE POSITIVE} = \frac{p \times Se}{p \times Se + (1 - p) \times (1 - Sp)}$$

$$\text{VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE} = \frac{Sp \times (1 - p)}{p \times (1 - Se) + (1 - p) \times Sp}$$

Avec : Se (sensibilité), Sp (spécificité) et p (probabilité pré-dosage de pathologie organique cible).

Pour ce faire, les bornes inférieures et supérieures des sensibilités/spécificités de calprotectine estimées par méta-analyse principale ont été prises en compte²¹⁷ (tableau 2, p21) (22). L'hypothèse a été émise que les sensibilités/spécificités de calprotectine n'était pas influencée par le niveau de probabilité pré-dosage de pathologie organique cible. S'agissant en outre d'un test quantitatif et malgré l'absence d'interaction négative évidente entre la sensibilité et spécificité de ce dosage (figure 3, p22), chaque valeur prédictive a été estimée en associant la sensibilité minimale issue de la méta-analyse à la spécificité maximale estimée en parallèle et *vice versa*.

²¹⁷ *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*: « If authors wish to use predictive values as a means of expressing test accuracy from a meta-analysis they should compute average sensitivity and specificity and then compute predictive values based on average estimates of sensitivity and specificity at a representative pre-test probability (prevalence) of the target condition ».

Annexe 10. Recommandations françaises et européennes formulées au sujet du dosage de calprotectine fécale dans le cadre du diagnostic étiologique de symptômes digestifs chroniques chez des sujets adultes

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

Le dosage de calprotectine fécale est évoqué dans le cadre du diagnostic étiologique de symptômes digestifs par cinq des 17 recommandations de bonnes pratiques françaises identifiées²¹⁸ (52, 56, 58-60). Les « positions » ainsi formulées ont été émises sans gradation et pour l'essentiel sous forme de « conseils de pratique » synthétiques non explicitement argumentés.

Affirmations formulées dans le cadre du diagnostic de MICI

Deux « conseils de pratique » émis sous l'égide de la société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) ont proposé d'inclure le dosage de calprotectine fécale dans le bilan biologique initial de MICI au même titre que la protéine C réactive et la formule leucocytaire et notamment en cas de « *suspicion de maladie de Crohn avec endoscopies conventionnelles normales* » (58, 59). Le dosage de calprotectine fécale y est présenté comme « facultatif », compte tenu de son absence de remboursement par la collectivité. Il est en outre précisé que « *l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique²¹⁹ est en faveur de l'organicité des symptômes sans permettre d'orienter un diagnostic plus précis. A l'inverse, l'absence de syndrome inflammatoire biologique est insuffisante pour éliminer une MICI. La présence d'un syndrome inflammatoire augmente le rendement diagnostique des explorations morphologiques du grêle* » (58). Sur ce dernier point et dans des recommandations publiées en 2013, la société française d'endoscopie digestive (SFED) a ponctuellement évoqué le dosage de calprotectine en estimant que la capsule endoscopique de l'intestin grêle « *devrait être réservée aux patients ayant des anomalies biologiques (protéine C réactive ou calprotectine élevée, anémie) en plus de symptômes digestifs* » (52). Au sujet de cette exploration de l'intestin de grêle, la SFED a complémentarément précisé en 2018 que dans un « *contexte clinique évocateur de MICI associé à un syndrome inflammatoire (CRP, calprotectine fécale)* », une exploration de l'intestin grêle doit être envisagée même si l'iléo-coloscopie est normale (56). Ce conseil de pratique ne mentionne toutefois pas de valeur seuil à respecter à cet effet.

Affirmations formulées dans le cadre du diagnostic de SII

Des « conseils de pratique » émis en 2016 sous l'égide de la SNFGE n'associent pas systématiquement le dosage de calprotectine au bilan biologique²²⁰ mis en œuvre au cours du diagnostic initial de syndrome de l'intestin irritable (60). Le dosage de calprotectine n'y est en effet préconisé que dans « *les formes avec diarrhée* » pour « *aider à discriminer entre maladie inflammatoire et syndrome de l'intestin irritable (SII) (généralement normal en cas de SII, modérément élevé en cas de colite microscopique ou de maladie inflammatoire en rémission et plus élevé en cas de MICI en poussée)* ».

²¹⁸ Un peu plus de la moitié des 17 publications françaises identifiées, dont deux recommandations thérapeutiques du GETAID de 2016, ne font aucune mention au dosage de calprotectine fécale (14, 51, 53, 54, 57, 61-64).

²¹⁹ Dosages évoqués à cette occasion : « *protéine C-réactive sérique, formule leucocytaire, dosage de calprotectine (hors nomenclature)* » (58).

²²⁰ Le bilan biologique initial conseillé par la SNFGE inclut une NFS et un dosage de CRP, de TSH et d'anticorps anti-transglutaminases en cas de SII-D pour ces deux derniers.

RECOMMANDATIONS EUROPEENNES (ECCO)

Recommandations générales

Seules deux des sept recommandations générales émises par l'ECCO ont mentionné le dosage de calprotectine dans le cadre du diagnostic initial de MICI (69, 70, 75, 77, 78, 80, 81).

La première de ces recommandations, émise en 2013, a ainsi indiqué que « *la probabilité pré-test de détection d'une maladie de Crohn par vidéo-capsule du grêle peut être augmentée en sélectionnant les patients selon d'autres critères que des symptômes, ces critères pouvant être des manifestations typiques extra-digestives, des marqueurs d'inflammation et/ou la calprotectine fécale [niveau 3 d'évidence²²¹]* » (80). Cette recommandation a toutefois été précédée par un argumentaire ayant précisé qu'aucun de ces critères n'a été validé dans des « essais prospectifs ».

Plus récemment en 2019, une recommandation générale de l'ECCO, a indiqué, sur avis d'experts uniquement, qu'en l'absence de critère diagnostique unique de MICI, l'identification de ces pathologies organiques doit reposer sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques incluant notamment un marqueur fécal ; la calprotectine n'a toutefois pas été explicitement mentionnée à cet effet dans cette recommandation²²² (69). L'argumentaire associé a de son côté précisé que la calprotectine, évoquée parmi d'autres marqueurs fécaux, « semblait » constituer le marqueur fécal le plus sensible²²³ ; l'ECCO a alors complété son propos en indiquant qu'en cas de suspicion de MICI et de marqueur fécal élevé, une exploration endoscopique devait être conduite ; paradoxalement, l'ECCO a stipulé qu'il n'existait toutefois pas de seuil exact permettant de distinguer les MICI des troubles fonctionnels et a rappelé l'incapacité de la calprotectine à distinguer les différentes pathologies organiques à composante inflammatoire²²⁴. L'ECCO a enfin rappelé la nécessité d'écarter toute infection gastro-intestinale dans le cadre du diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques ciblé par cette évaluation²²⁵.

Recommandations spécifiques de la maladie de Crohn

Seule l'une des trois recommandations de l'ECCO consacrées à la maladie de Crohn évoque le dosage de calprotectine dans le cadre du diagnostic initial de cette MICI chez l'adulte (20, 71, 133). Il y est ainsi recommandé d'inclure au bilan biologique initial « *la CRP [niveau 2 d'évidence²²⁶] et une numération formule sanguine complète [niveau 2 d'évidence]* », stipulant que « *d'autres marqueurs d'inflammation peuvent être aussi utilisés comme la calprotectine fécale [niveau 1²²⁷ d'évidence] et la vitesse de sédimentation [niveau 5 d'évidence²²⁸]* » (20).

²²¹ Série de cas à recrutement non consécutif ; étude transversale sans standard de référence (205).

²²² "A single reference standard for the diagnosis of Crohn's disease [CD] or ulcerative colitis [UC] does not exist. The diagnosis of CD or UC is based on a combination of clinical, biochemical, stool, endoscopic, cross-sectional imaging, and histological investigations [EL5]".

²²³ Faecal calprotectin [FC], a neutrophil-derived protein, appears to be the most sensitive marker of intestinal inflammation in IBD. Other neutrophil-derived proteins are elastase, lysozyme, and lactoferrin".

²²⁴ "In the initial investigations of a patient with gastrointestinal symptoms and a raised stool marker of inflammation, an ileocolonoscopy should be performed. An exact cut-off value that distinguishes between IBD and functional bowel diseases does not exist"; "However, FC lacks the specificity to discriminate between IBD and other causes of intestinal inflammation".

²²⁵ "During the diagnostic process of IBD, gastrointestinal infections should always be excluded. Loose stools for more than 6 weeks usually discriminate IBD-associated colitis from most cases of infectious diarrhoea. Stool specimens should be obtained to exclude common pathogens and specifically assayed for C difficile toxin. Additional tests may be tailored according to medical history, such as for those who have travelled abroad. This may include assessment for ova, cysts, and parasites".

²²⁶ Etude transversale menée en aveugle et utilisant un standard appliqué de manière constante.

²²⁷ Revue systématique d'études transversales menées en aveugle et utilisant constamment un standard.

²²⁸ Raisonnement déductif basé sur la physiopathologie.

L'argumentaire associé indique que la valeur prédictive de la calprotectine pour exclure un syndrome de l'intestin irritable lors de suspicion de MICI a été estimée à 99 %, ce qui était également le cas d'une « valeur basse de CRP » (32). L'ECCO conclut ainsi sous forme de recommandation en indiquant que « *la calprotectine fécale peut aider à distinguer une maladie de Crohn de troubles fonctionnels intestinaux [niveau 2 d'évidence]* », précisant dans son argumentaire que ce dosage peut en particulier aider à trier les indications d'endoscopie digestive. Cette formulation générale y est toutefois pondérée en précisant qu'aucun des marqueurs d'inflammation, calprotectine fécale comprise, n'est spécifique. Ces marqueurs ne permettent donc pas de différencier une MICI d'autres pathologies digestives organiques associées à une composante inflammatoire (entérite infectieuse notamment) ; ces marqueurs ne permettent pas non plus de différencier une maladie de Crohn d'une rectocolite hémorragique. Aucun seuil d'interprétation du dosage de calprotectine n'est par ailleurs présenté dans ces recommandations de l'ECCO.

Recommandations spécifiques de la rectocolite hémorragique

Deux des cinq recommandations de l'ECCO consacrées à la rectocolite hémorragique mentionnent le dosage de calprotectine pour le diagnostic initial de cette MICI (72, 73, 76, 79, 132) : l'une d'elle, émise en 2017, fait référence à ce dosage pour le diagnostic initial de formes adultes de rectocolite hémorragique (72) ; l'ECCO recommande ainsi de recourir à ce dosage en indiquant que « *le bilan initial doit inclure une numération formule sanguine, un dosage des électrolytes, de la fonction hépatique et rénale, une étude du fer, un dosage de vitamine D, de protéine C-réactive et de calprotectine fécale [niveau d'évidence²²⁹ : 5]* » ; l'argumentaire accompagnant cette recommandation fondée sur avis d'experts souligne l'intérêt de la calprotectine pour trier les indications d'explorations complémentaires, l'endoscopie étant vraisemblablement sous-entendue par ce commentaire ; il est toutefois précisé que « *comme tous les tests fécaux, la calprotectine manque de spécificité pour différencier les différents types d'inflammation* » ; aucune valeur diagnostique ou seuil d'interprétation de calprotectine n'a été associé par ailleurs à ces recommandations.

²²⁹ Avis d'experts, raisonnement déductif fondé sur la physiopathologie.

Annexe 11. Réponses apportées par les parties prenantes consultées (conseils nationaux professionnels et associations de patients).

Réponses formulées par les conseils nationaux professionnels consultés (p95 à 113)

Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNPHGE), de pédiatrie (CNPP) et de biologie médicale (CNP de BM).

► Intérêt diagnostique – sujets adultes (Qa)

A1 Auriez-vous connaissance d'étude diagnostique « adulte » répondant aux critères de sélection et n'ayant pas été identifiée dans le rapport provisoire ?

CNP-HGE

Réponse : Non.

CNPP

-

CNP de BM

Réponse : Les biais d'exclusion ne sont pas systématiquement précisés. L'annexe 4 écarte un certain nombre de références bibliographiques (notamment des méta-analyses) sur des critères méthodologiques drastiques, d'où une perte de données qui pourraient renseigner utilement quant à la pertinence du dosage dans la démarche diagnostique.

A2 Avez-vous des compléments à apporter au sujet de la transposabilité à la pratique des estimations diagnostiques analysées ?

CNP-HGE

Réponse : Comme cela est bien rappelé dans le document, nous ne disposons pas d'étude clinique correspondant précisément à la question posée. Le recrutement des études publiées concernant des situations où le diagnostic de MICI est plus élevé que dans la situation examinée par le rapport.

Néanmoins, la question posée ici concerne les performances du dosage de calprotectine fécale (CF) pour éviter des coloscopies abusives chez des sujets de moins de 50 ans n'ayant pas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) mais une pathologie fonctionnelle. Autrement dit, c'est bien de la valeur prédictive négative (VPN) dont il est question. C'est pourquoi les conclusions des auteurs du rapport concernant la surestimation présumée des performances de la CF semblent erronées. A l'inverse, la VPN de la CF serait encore plus élevée dans une étude où la proportion de sujets atteints de MICI serait plus faible.

CNPP

-

CNP de BM

Réponse : Nous avons un doute sur le fait qu'un dosage de CRP est systématiquement prescrit face à une suspicion de trouble digestif organique. Par ailleurs, lorsque la CRP est prescrite, elle peut être difficile à interpréter dans ce contexte.

A3 Selon votre organisme professionnel, quelle valeur minimale de sensibilité le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets adultes ?

Veillez argumenter votre réponse et indiquer s'il existe à ce sujet un consensus professionnel (publication à référencer le cas échéant).

CNP-HGE

Réponse : Le seuil le plus sensible pour discriminer une pathologie lésionnelle d'une pathologie lésionnelle dans la plupart des études est de 50 µg/g de selles. Il n'existe pas

de recommandations françaises à ce sujet, les études dans notre pays étant limitées à l'expérience de quelques centres experts puisque ce dosage n'est pas pris en charge. Comme cela est bien rappelé dans le rapport la plupart des méta-analyses et les recommandations internationales du groupe ECCO s'entendent sur le seuil CF de 50 µg/g.

CNPP -

CNP de BM Réponse : Dans le contexte évoqué par le rapport (dosage utilisé en 3ème ligne), la sensibilité minimale préconisée est de 60 % chez l'adulte – Absence de consensus professionnel à ce jour.

A4

Votre organisme professionnel peut-il lister et quantifier les principales conséquences médicales imputables aux « faux négatifs » de calprotectine ?

Veillez faire état de toute donnée de pratique française disponible sur ce sujet.

CNP-HGE

Réponse : Plus que sa sensibilité, l'intérêt du seuil de 50 µg/g retenu pour la FC est avant tout sa valeur prédictive négative (VPN) qui est très élevée. Avec ce seuil, le taux de faux négatif est très faible (5-10 %). Les diagnostics de MICI manqués (les faux négatifs) seraient alors des formes frustes avec des lésions endoscopiques minimales puisque le taux de CF est bien corrélé à la sévérité des lésions endoscopiques.

CNPP -

Réponse : Le choix d'un seuil à 50 µg/g devrait permettre d'éviter les « faux négatifs » : ces patients, indemnes d'inflammation digestive, ne relèvent pas d'une endoscopie.

CNP de BM

Concernant les patients dont les résultats sont situés « en zone grise » (évoquée plus tard et correspondant à une inflammation a minima) : ces patients ne requièrent pas une prise en charge d'urgence et le suivi doit permettre d'adapter la prise en charge.

Les conséquences théoriques d'un grand nombre de faux négatifs seraient : errance diagnostique – non prise en charge ou report de prise en charge adaptée d'une pathologie grave et potentiellement compliquée – impact social et professionnel. Ces cas sont exclus par le choix du seuil à 50 µg/g.

A5

Selon votre organisme professionnel, quelle valeur minimale de spécificité le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets adultes ?

Veillez argumenter votre réponse et indiquer s'il existe à ce sujet un consensus professionnel (publication à référencer le cas échéant).

CNP-HGE

Réponse : Comme cela est mentionné dans le rapport et dans la littérature scientifique abondante sur le sujet, la spécificité de la CF pour le diagnostic de MICI est faible puisqu'elle peut être augmentée par nature – puisque ce dosage mesure un composant cytosolique du polynucléaire neutrophile – dans n'importe quel type d'inflammation intestinale. La question du dosage de CF à visée diagnostique n'a d'ailleurs jamais été celle de sa spécificité, mais d'éviter des examens invasifs inutiles en raison de sa VPN très élevée (cf supra).

CNPP -

CNP de BM

Réponse : Dans le contexte évoqué par le rapport (dosage utilisé en 3ème ligne chez des patients asymptomatiques et avec CRP normale), une spécificité minimale préconisée est de 60 % chez l'adulte – Absence de consensus professionnel à ce jour.

A6

Afin d'apprécier l'importance médicale des « faux positifs » de calprotectine, votre organisme professionnel dispose-t-il de données lui permettant de quantifier le

<p>CNP- HGE</p> <p>CNPP</p> <p>CNP de BM</p>	<p>risque global d'effets indésirables graves d'une coloscopie <u>diagnostique</u> conduite en contexte de troubles fonctionnels chez des sujets de <u>moins de 50 ans</u> ?</p> <p><i>Veillez préciser les types d'effets indésirables graves pris en compte dans votre réponse et veuillez mentionner toute enquête de pratique française disponible ciblant le contexte épidémiologique de cette évaluation. L'expression « effet indésirable grave » est utilisée au sens de l'article R. 5121-152 du code de la santé publique (CSP) qui définit ce type d'effet comme « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ... ».</i></p> <p><i>Réponse : Les risques graves d'un examen coloscopique sont la perforation et l'hémorragie. En l'absence de geste endoscopique complémentaire puisque la coloscopie est normale et avant l'âge de 50 ans ce risque est faible, compris entre 1/1000 et 1/10 000.</i></p> <p>-</p> <p><i>Réponse : NA</i></p>
<p>A7</p> <p>CNP- HGE</p> <p>CNPP</p> <p>CNP de BM</p>	<p>Comment expliquez-vous l'hétérogénéité majeure associée aux estimations de spécificité de calprotectine dans les études menées en population adulte ?</p> <p><i>Réponse : Comme pour tout dosage biologique chez l'Homme, il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles. En ce qui concerne la CF, celle-ci ne sont pas liées aux différents kits utilisés. Des différences de mesures de CF ont même été observées au sein du même prélèvement de selles. C'est pourquoi, dans les pays où ce dosage est utilisé en pratique courante (Etats-Unis, Canada, Belgique, Pays-Bas, Royaume-Uni, Allemagne entre autres), les modalités de la mesure de CF se sont standardisées au cours des dernières années : selles du matin, conservées brièvement à température ambiante, à distance de la prise d'AINS ou d'une préparation colique, susceptibles tous deux de modifier le résultat.</i></p> <p>-</p> <p><i>Réponse : Variabilités pré-analytique, analytique (extraction – calibrateur utilisé et en particulier type d'AC utilisé, poly ou monoclonaux- etc...) et post-analytique (utilisation de seuils différents).</i></p>
<p>A8</p> <p>CNP- HGE</p>	<p>Quelles conclusions votre organisme professionnel tire-t-il des méta-analyses secondaires mises en œuvre dans le rapport provisoire qui vous a été adressé ?</p> <p><i>Réponse : Nous constatons comme les rapporteurs qu'il n'existe aucune étude disponible d'ampleur significative permettant de répondre à la problématique de la note de cadrage, à savoir les performances du dosage de la CF chez des sujets de moins de 50 ans ayant des symptômes digestifs chroniques et une CRP normale.</i></p> <p><i>Les données présentées dans le rapport appellent plusieurs commentaires :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Comme cela est rapporté au sujet des adénomes, la fréquence des affections organiques digestives constituant les diagnostics différentiels des MICI dans cette population cible est faible. Avant 50 ans, la pathologie fonctionnelle (TFI) constitue le diagnostic le plus fréquent à l'origine de symptômes digestifs chroniques puisque cette affection concerne au minimum 5-10 % de la population française. C'est donc bien au titre du diagnostic différentiel TFI/MICI que la question est posée. Encore une fois, ni la spécificité, ni la VPP ne sont dans cette situation des critères suffisant pour décider d'une exploration coloscopique. L'objectif est à l'inverse d'éviter une exploration invasive inutile.</i> - <i>La plupart de ces travaux sont basés sur un seul dosage de CF. Comme cela est rappelé dans le document, les variations inter- et intra-individuelles de CF sont</i>

importantes et devraient faire proposer un deuxième dosage plutôt qu'une coloscopie en cas de valeur dans « la zone grise » (cf infra).

- *La valeur de CF est aussi un indicateur corrélé à l'intensité des lésions inflammatoires intestinales comme cela été publié à moult reprise dans la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique où il existe une bonne corrélation entre le taux de CF et les scores endoscopiques de ces deux affections. En conséquence, le niveau de CF sera également à prendre en compte.*

CNPP -

CNP de BM *Réponse : l'annexe 7 exclut un certain nombre de références bibliographiques (notamment des méta-analyses) sur des critères méthodologiques drastiques, d'où une perte de données qui pourraient renseigner utilement quant à la pertinence du dosage dans la démarche diagnostique, en particulier chez des patients asymptomatiques.*

A9

Selon votre organisme professionnel, en précisant votre raisonnement et s'il existe un consensus à ce sujet, quelle valeur prédictive positive minimale le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets adultes ?

CNP-HGE *Réponse : Comme mentionné plus haut, l'intérêt de la mesure de CF ne peut se baser sur la VPP. Ce n'est certainement pas sur la VPP de la CF que l'on déciderait de sursoir à une coloscopie.*

CNPP -

CNP de BM *Réponse : Dans le contexte du rapport, l'objectif est d'optimiser le recours aux coloscopies : la VPN paraît donc plus importante en pratique que la VPP.*

A10

Selon votre organisme professionnel, en précisant votre raisonnement et s'il existe un consensus à ce sujet, quelle valeur prédictive négative minimale le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets adultes ?

CNP-HGE *Réponse : Une VPN de 95 % constituerait un seuil idéal chez les patients adultes. Il est évident qu'un seul dosage de CF ne permettra jamais d'atteindre une VPN aussi élevée. C'est pourquoi si l'objectif est de réduire le nombre de coloscopies diagnostiques inutiles en augmentant la VPN, il pourrait être conseillé de réaliser un deuxième dosage lorsque le taux de FC est compris dans une « zone grise » entre 50 et 100 µg/g.*

CNPP -

CNP de BM *Réponse : VPN = 90 %*

A11

Les données disponibles conduisent à estimer que pour rattraper au moins 70 % des adultes présentant une pathologie organique à composante inflammatoire parmi les sujets testés, il conviendrait de consentir à ce que potentiellement plus de la moitié des sujets référés en raison de leur dosage positif de calprotectine puissent ne présenter en réalité aucune pathologie de ce type.

Votre organisme juge-t-il cette balance bénéfique/risque diagnostique du dosage de calprotectine favorable, défavorable ou incertaine ?

CNP-HGE *Réponse : Puisque la finalité est d'éviter des coloscopies inutiles à des patients n'ayant pas de MICI mais une pathologie fonctionnelle, je ne saisis pas la pertinence clinique d'un tel calcul. Il faut ici discuter la balance bénéfique/risque d'éviter un examen coloscopique négatif et non de le réaliser.*

CNPP -

CNP
de BM

Réponse : Favorable.

A12

Au vu des projections de valeurs prédictives du dosage de calprotectine présentées dans le rapport provisoire, jugez-vous différemment l'intérêt diagnostique de ce dosage selon son utilisation en soins primaires (médecine générale) ou en soins secondaires (référés en gastro-entérologie) ?

CNP-
HGE

Réponse : Si ce dosage était utilisé en soins primaires, ma crainte serait qu'il ne soit pas limité au diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques chez des sujets de moins de 50 ans, mais proposé dans de très nombreuses autres indications (douleurs abdominales, troubles du transit, diarrhée aiguë etc...).

Son utilisation en soins secondaires devrait permettre un usage plus restreint et mieux ciblé, s'intéressant aux sujets correspondant à la note de cadrage (troubles digestifs chroniques avant 50 ans chez + CRP normale).

CNPP

-

CNP
de BM

Réponse : La question sous-entend un biais de recrutement qui rend difficile la formalisation d'une réponse. En effet, les patients asymptomatiques sur le plan clinique et avec CRP négative ne nous paraissent pas être des patients habituellement adressés en consultation d'HGE.

A13

Avez-vous des commentaires à apporter aux recommandations de bonne pratique et aux évaluations technologiques analysées ?

CNP-
HGE

Réponse : Je m'étonne qu'il soit fait état de l'absence de preuve de surprescription en pratique de coloscopies en contexte de troubles fonctionnels, alors que par définition une telle exploration est abusive puisque normale dans ce contexte.

CNPP

-

CNP
de BM

Réponse : Le dosage de la calprotectine est par définition un acte non invasif. La notion d'« option » mériterait d'être précisée : l'option « dosage de la calprotectine » nous paraît opposable aux risques inhérents à l'endoscopie.

A14

Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en population adulte ?

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP

-

Réponse : Innocuité du dosage de la calprotectine fécale, comparé à d'autres méthodes d'investigation plus agressives et plus coûteuses. Les experts soulignent la praticabilité des dosages actuellement sur le marché avec un % d'analyses non réalisables tendant vers 0%, contrairement à ce qui est rapporté dans Hunt et al (Référence 103).

CNP
de BM

Concernant cette référence 103, les experts relèvent par ailleurs que :

- ces données sont extraites d'un abstract de poster (Hunt N, Allcock R, Sharma A, Myers M. Diagnostic Performance Of Faecal Calprotectin In Primary Care. Gut 2014;63(Suppl 1):A159.)

- les 40 « échecs de dosage » sont liés à l'étape préanalytique (« wrong sample type or delayed arrival in lab ») et non aux performances des techniques de dosage.

Ces données ne remettent pas en cause les performances des techniques de dosages utilisées.

► Impact organisationnel – sujets adultes (Qb)

A15

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises estimant l'acceptabilité de sujets adultes à recourir à un prélèvement fécal en vue de doser la concentration de calprotectine dans un contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques ?

Réponse : Comme le stipule le rapport, il n'existe pas de données françaises évaluant l'acceptabilité du dosage de CF chez des patients ayant des troubles digestifs chroniques. En revanche, nous disposons de deux études françaises chez les patients atteints de MICI. La problématique n'est plus ici celle explorée par le rapport mais celle de la mesure séquentielle de CF qui pourrait être intégrée dans le suivi de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique.

Une étude transversale monocentrique a exploré l'observance du dosage de CF chez 101 malades suivis pour une MICI connue (Marechal et al, UEG Journal 2017) observant un taux de seulement de 32 %.

CNP-
HGE

Une étude transversale multicentrique française a exploré l'acceptabilité des différents examens complémentaires proposés dans le suivi des MICI chez 916 malades recrutés dans 20 centres. A l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 (acceptabilité nulle) à 10 (acceptabilité parfaite), les performances des tests fécaux étaient de 7,7 alors que celles de coloscopie longue et de la recto-sigmoïdoscopie étaient respectivement de 6,7 ($p < 0,0001$) et de 4,3 ($p < 0,0001$) (Buisson et al, Inflamm Bowel Dis 2017)

Si l'on tient compte de l'acceptabilité du test fécal proposé dans le cadre du dépistage du cancer colorectal en population générale française, il est probable que l'acceptabilité du dosage de la CF dans notre pays soit beaucoup plus faible que dans les pays du Nord de l'Europe.

CNPP

-

Réponse : Pas de données concernant les pratiques. Néanmoins,

- le recueil à domicile possible permet de confirmer que l'acceptabilité est bonne, comme en témoigne l'augmentation du nombre d'échantillons de selles reçus en pratique au laboratoire.

CNP
de BM

- Il existe une véritable attente des patients (cf témoignages des associations de patients)

- Il existe une vulgarisation des connaissances sur le microbiote, ce qui permet également de faire évoluer les mentalités

- L'utilisation d'un prélèvement non agressif est plus acceptable chez des patients asymptomatiques

A16

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises décrivant l'impact de dosages de calprotectine sur la proportion d'adultes référés à une consultation de gastro-entérologie ou à une exploration endoscopique dans un contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques ?

CNP-
HGE

Réponse : La réponse est bien entendu négative. Puisque ce dosage n'est pas remboursé dans cette indication en France, il n'est pas utilisé (CQFD).

CNPP
CNP
de BM

-
Réponse : NA

A17

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises décrivant l'impact de dosages de calprotectine sur le délai de diagnostic de MICI en population adulte ?

CNP-
HGE
CNPP
CNP
de BM

Réponse : Non.
-
Réponse : NA

A18

Les observations disponibles montrent que près du tiers des décisions de référés pourraient en pratique être opposées à la décision attendue à partir des résultats observés de dosage de calprotectine. **Quelles conclusions en tirez-vous ?**

CNP-
HGE
CNPP
CNP
de BM

Réponse : Je serais très prudent quant à la signification à donner à cette partie bibliographique dont la qualité est très faible. Comme le concluent à plusieurs reprises dans leur manuscrit les auteurs du présent rapport, il est hasardeux de tirer des enseignements de la littérature lorsque les données disponibles sont aussi médiocres (une seule étude britannique aux biais multiples, publiée dans un journal de piètre qualité).
Comme mentionné plus avant, si le recours au dosage de CF était de l'ordre du soin secondaire, il est probable qu'il éviterait à la fois des indications inappropriées et des décisions plus cohérentes que celles observées dans cette mauvaise étude britannique.
-
Réponse : La question est ambiguë et doit être reformulée.

A19

Dans le contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques, existe-t-il selon vous des circonstances justifiant de recourir à une endoscopie digestive malgré l'absence de signe clinique d'alarme et malgré l'absence de dosage anormal de CRP et de calprotectine fécale ? Si tel est le cas, veuillez en préciser les motivations ainsi que la fréquence attendue de survenue.

CNP-
HGE
CNPP
CNP
de BM

Réponse : Oui, en cas de l'installation récente de trouble digestifs après 50 ans (comme cela est stipulé dans le rapport) quand il existe des antécédents familiaux au premier degré de cancer colorectal avant l'âge de 50 ans.
-
Réponse : NA

A20

Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'acceptabilité et de l'impact organisationnel du dosage de calprotectine en population adulte ?

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP	-
CNP de BM	<i>Réponse : l'accès au dosage de calprotectine fécale est facile et le délai de rendu de résultat est rapide et compatible avec la prise en charge des patients.</i>

► Conditions de réalisation – sujets adultes

A21	Les faits analysés reposent sur des dosages de calprotectine exclusivement issus de technique ELISA. Convient-il de conditionner la pratique à cette seule technique de dosage pour le diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques présentés par des sujets adultes ?
CNP-HGE	<i>Réponse : La technique ELISA est en effet la plus répandue à la fois dans la littérature scientifique et dans notre pays. Il semble donc cohérent que ce soit la technique utilisée. Le recours à une autre méthode imposerait au préalable des études d'équivalence avec la méthode ELISA.</i>
CNPP	-
CNP de BM	<i>Réponse : Non - Les techniques ELISA ont permis l'essor de ce dosage. Depuis, d'autres alternatives techniques automatisées se sont développées et ont fait leurs preuves en matière de performances.</i>

A22	Les essais analysés ont privilégié un seuil de 50 µg/g de calprotectine ; les recommandations en vigueur n'évoquent pas ce critère ; les évaluations technologiques n'ont pas été en mesure de recommander de seuil ; les observations de pratique identifiées font quant à elles état de seuils hétérogènes impliquant néanmoins en majorité un seuil de 50 µg/g. Au vu de ces faits, votre organisme professionnel considère-t-il qu'il existe un seuil de dosage de calprotectine à privilégier en pratique pour le diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques mené auprès de sujets adultes ?
CNP-HGE	<i>Réponse : Le seuil le plus sensible pour discriminer une pathologie lésionnelle d'une pathologie lésionnelle dans la plupart des études est de 50 µg/g de selles. Comme cela est bien rappelé dans le rapport, la plupart des méta-analyses et les recommandations internationales du groupe ECCO s'entendent sur le seuil CF de 50 µg/g qui semble donc à privilégier.</i>
CNPP	-
CNP de BM	<i>Réponse : Les résultats inférieurs au seuil de 50 µg/g ne sont pas en faveur d'une inflammation du tractus gastro-intestinal.</i>

A23	Les essais analysés n'ont pas appliqué de zone grise d'interprétation du dosage de calprotectine ; les recommandations analysées n'évoquent pas ce critère ; les évaluations technologiques n'ont pas été en mesure de statuer sur ce point ; les observations de pratiques réunies font quant à elles état d'une utilisation inconstante de zones grises d'étendue variée. Au vu de ces faits, votre organisme professionnel considère-t-il qu'il convient de recourir en pratique à une zone grise d'interprétation du dosage de calprotectine ? Veuillez le cas échéant préciser l'étendue de la zone grise à considérer ainsi que la prise en charge médicale attendue pour tout résultat situé dans cette zone grise.
CNP-HGE	<i>Réponse : Comme pour le dosage de CF dans le suivi des malades atteints de MICI, un seuil discriminant de façon binaire MICI et absence de MICI n'existe pas. Comme</i>

CNPP	<p>proposé plus haut, en cas de valeur initiale dans la « zone grise », la réalisation d'une deuxième mesure de CF serait une proposition judicieuse avant d'envisager la réalisation d'une coloscopie. Au regard des données disponibles, cette zone pourrait correspondre à la fourchette 50-100 µg/g.</p>
CNP de BM	<p>Réponse : La zone comprise entre 50 à 200 µg/g peut être considérée comme une zone grise et doit être précisée selon la technique utilisée par le LBM. Lorsqu'un résultat est situé en zone grise, il est conseillé de répéter le test par la même technique et ce, sous un délai d'un mois.</p>
A24	<p>Divers auteurs britanniques ont indiqué que la répétition rapprochée de dosages positifs ou en « zone grise » aurait conduit à modifier la prise en charge attendue dans 30 à 50 % des cas, laissant ainsi suspecter une variabilité intra-individuelle cliniquement significative. Quelles conclusions tirez-vous de ces observations ?</p>
CNP-HGE	<p>Réponse : C'est exact. Comme mentionné plus avant, il existe une importante variabilité intra-individuelle, y compris au sein d'un même prélèvement de selle, qui doit faire proposer une deuxième mesure en cas de valeur correspondant à la « zone grise ».</p>
CNPP	<p>Réponse : En complément de la réponse apportée en A23, cette variabilité intra-individuelle est connue et documentée. Elle n'empêche pas la calprotectine de s'imposer comme un marqueur utile dans le diagnostic des MICI. La question de zone grise est connue pour de nombreux autres marqueurs biologiques utilisés au quotidien. De la même façon, à notre connaissance, l'incertitude de la mesure existe également dans d'autres domaines, tels l'imagerie.</p>
A25	<p>Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet des conditions de réalisation du dosage de calprotectine en population adulte ?</p>
CNP-HGE	<p>Réponse : Non.</p>
CNPP	<p>-</p>
CNP de BM	<p>Réponse : Il nous paraît important de souligner que ce dosage répond aux normes imposées par le COFRAC et dispose d'un système d'Evaluation Externe de la Qualité : il s'agit d'un acte de Biologie Médical tout à fait accessible à l'accréditation.</p>

► Positionnement professionnel global – sujets adultes

A26

Au vu des données analysées en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques survenant sans signe clinique d'alarme ni augmentation de protéine C réactive chez des sujets adultes, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine fécale constitue, en médecine générale (soins primaires), un acte validé et indiqué OU un acte en recherche clinique ?

Réponse : Un acte en recherche clinique.

Si ce dosage était utilisé en soins primaires, la crainte serait qu'il ne soit pas limité au diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques chez des sujets de moins de 50 ans, mais proposé dans de très nombreuses autres indications rencontrées en pathologie digestive.

Son utilisation en soins secondaires devrait permettre un usage plus restreint et mieux ciblé, s'intéressant aux sujets correspondant à la note de cadrage (troubles digestifs chroniques avant 50 ans chez + CRP normale).

CNP-
HGE

CNPP

CNP
de BM

Réponse : le dosage de calprotectine fécale constitue, en médecine générale (soins primaires), un acte validé et indiqué

A27

Au vu des données analysées en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques survenant sans signe clinique d'alarme ni augmentation de protéine C réactive chez des sujets adultes, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine fécale constitue, en consultation spécialisée de gastro-entérologie (soins secondaires), un acte validé et indiqué OU un acte en recherche clinique ?

Réponse : Un acte validé et indiqué.

Si le recours au dosage de CF était de l'ordre du soin secondaire, il est probable qu'il éviterait à la fois des indications inappropriées et des décisions plus cohérentes que celles observées dans cette étude britannique.

CNP-
HGE

CNPP

CNP
de BM

Réponse : le dosage de calprotectine fécale constitue, en consultation spécialisée de gastro-entérologie (soins secondaires), un acte validé et indiqué

A28

Veillez quantifier la population cible adulte que vous associez à cette première indication du dosage de calprotectine en explicitant votre raisonnement et en référant les données épidémiologiques sur lesquelles vous vous appuyez.

Réponse : Nous ne disposons pas d'éléments chiffrés solides pour connaître la proportion de sujets de moins de 50 ans qui dans notre pays ont des troubles digestifs récents, sans signe d'alarme et une CRP plate sur une période donnée.

CNP-
HGE

CNPP

CNP
de BM

Réponse : NA

A29

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire portant sur l'intérêt du dosage de calprotectine en population adulte ?

Réponse : A l'heure d'une médecine de moins en moins invasive et où les structures de soins ont parfois des délais importants de prise en charge par exemple quant à la réalisation d'une coloscopie sous anesthésie générale – la réalisation d'une coloscopie

CNP-
HGE

CNPP

-

CNP
de BM

sous AD est la pratique habituelle dans notre pays -, le recours à un test fécal de première ligne dans une population cible bien identifiée (troubles digestifs récents chez un sujet de moins de 50 ans sans signe d'alarme ni CRP élevée), correspondrait à une avancée diagnostique importante pour éviter explorations inutiles dont la morbidité n'est pas nulle.

Réponse : Non

► Intérêt diagnostique – sujets pédiatriques (Qa)

P1

Auriez-vous connaissance d'étude diagnostique « pédiatrique » répondant aux critères de sélection et n'ayant pas été identifiée dans le rapport provisoire ?

Les critères de sélection fixés avec les parties prenantes professionnelles consultées lors de la phase de cadrage sont détaillés en annexe 2. Veuillez ainsi vous assurer que l'étude que vous souhaiteriez mentionnée n'a pas été exclue pour des motifs indiqués en annexe 10.

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Non

P2

Avez-vous des compléments à apporter au sujet de la transposabilité à la pratique des estimations diagnostiques pédiatriques analysées ?

Cf. p 34-35 du rapport provisoire.

Réponse : Comme pour la littérature scientifique pédiatrique en général, il existe moins de données disponibles pour répondre à la question posée chez l'enfant que chez l'adulte. C'est pourquoi, à l'instar des recommandations ou conseils de pratique émis par de nombreuses sociétés savantes, ce sont souvent des données adultes qui sont extrapolées en population pédiatrique.

CNP-
HGE

Le deuxième commentaire tient à la particularité de l'endoscopie digestive pédiatrique dont la pratique est limitée en France du fait du nombre d'indications alors qu'elle est partagée par des gastroentérologues adultes et des gastro-pédiatres. Autrement dit la réalisation d'une coloscopie chez un enfant n'est jamais un examen de routine. Les raisons en sont multiples : contraintes réglementaires, juridiques, organisationnelles (préparation, anesthésie entre autres), techniques etc... Historiquement les premières études sur la CF ont d'ailleurs été conduites chez l'enfant dans l'objectif d'éviter des coloscopies.

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Non

P3

Selon votre organisme professionnel, quelle valeur minimale de sensibilité le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets pédiatriques ?

Veuillez argumenter votre réponse et indiquer s'il existe à ce sujet un consensus professionnel (publication à référencer le cas échéant).

CNP-
HGE

Réponse : Comme le rapport le précise bien, les études sont peu nombreuses et disparates, utilisant les seuils de 50 ou 100 µg/g. La question n'est pas seulement « MICI ou bien absence de MICI ? », mais bien « peut-on écarter une pathologie lésionnelle ? » puisque la CF n'est pas un test spécifique d'une affection particulière mais le seul reflet d'une inflammation intestinale quelle qu'en soit la nature.

Plus encore qu'en population adulte, l'objectif est ici de ne pas faire de coloscopie inutile. C'est donc le seuil ayant la VPN la plus élevée qu'il convient de retenir.

CNPP

Réponse : Il n'existe pas à notre connaissance de valeur minimale de sensibilité consensuelle chez les sujets pédiatriques.

CNP
de BM

Réponse : Dans le contexte évoqué par le rapport (dosage utilisé en 3ème ligne), une sensibilité minimale préconisée est de 60 % chez l'enfant – Absence de consensus professionnel à ce jour.

P4

Votre organisme professionnel peut-il caractériser et quantifier les principales conséquences médicales imputables aux « faux négatifs » de calprotectine survenant en contexte pédiatrique ?

Veillez faire état de toute donnée de pratique française disponible sur ce sujet.

CNP-
HGE

Réponse : cf réponse P3.

CNPP

Réponse : Il n'existe pas à notre connaissance de publication sur ce sujet, cependant de manière empirique l'intérêt principal de la calprotectine fécale en diagnostic étant d'orienter vers une maladie inflammatoire chronique chez un sujet ayant des symptômes évocateurs cela retarderait sans doute le diagnostic en étant faussement rassurant.

CNP
de BM

Réponse : Le choix d'un seuil à 50 µg/g devrait permettre d'éviter les « faux négatifs » : ces patients, indemnes d'inflammation digestive, ne relèvent pas d'une endoscopie.

Concernant les patients dont les résultats sont situés « en zone grise » (évoquée plus tard et correspondant à une inflammation a minima) : ces patients ne requièrent pas une prise en charge d'urgence et le suivi doit permettre d'adapter la prise en charge.

Les conséquences théoriques d'un grand nombre de faux négatifs seraient : errance diagnostique – non prise en charge ou report de prise en charge adaptée d'une pathologie grave et potentiellement compliquée – impact familial et scolaire. Ces cas sont exclus par le choix du seuil à 50 µg/g.

P5

Selon votre organisme professionnel, quelle valeur minimale de spécificité le dosage de calprotectine doit-il présenter chez des sujets pédiatriques ?

Veillez argumenter votre réponse et indiquer s'il existe à ce sujet un consensus professionnel (publication à référencer le cas échéant).

CNP-
HGE

Réponse : cf réponse P3.

CNPP

Réponse : Il n'existe pas à notre connaissance de valeur minimale de spécificité consensuelle chez les sujets pédiatriques.

CNP
de BM

Réponse : Dans le contexte évoqué par le rapport (dosage utilisé en 3ème ligne chez des patients asymptomatiques et avec CRP normale), la spécificité minimale préconisée est de 60 % chez l'enfant – Absence de consensus professionnel à ce jour.

P6

Afin d'apprécier l'importance médicale des « faux positifs » de calprotectine, votre organisme professionnel dispose-t-il de données lui permettant de caractériser le profil de sécurité et de tolérance de coloscopies conduites auprès de sujets pédiatriques dans un contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques ?

CNP-
HGE

Réponse : Encore moins qu'en population adulte, ce d'autant que le nombre total d'examens réalisés sans cette indication chez l'enfant dans notre pays est très limité.

CNPP

Réponse : Il n'y a pas de données spécifiques françaises sur la tolérance et la sécurité des coloscopies dans ce contexte. Cependant les données internationales rapportent un taux de complication de 1% (pour moitié liées aux problèmes d'anesthésie) mais dans ce cas incluant les coloscopies à visées thérapeutiques qui sont plus à risque de complications (Tringali et col. 2016).

CNP
de BM

Réponse : NA

P7

Le manque d'essais valides, leurs faibles effectifs, la diversité des seuils pris en compte n'ont pas permis de conduire de méta-analyse ni d'estimer les valeurs prédictives associées à ce dosage en population pédiatrique.

Dans ce contexte, comment votre organisme professionnel juge-t-il l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : Plus encore que chez l'adulte, la réalisation d'une coloscopie chez un enfant n'est pas un examen réalisé en routine. Les raisons en sont multiples : contraintes réglementaires, juridiques, organisationnelles (préparation, anesthésie entre autres), techniques etc... C'est pourquoi les toutes premières études sur la CF dans les MICI ont d'ailleurs été conduites chez l'enfant, dans l'objectif d'éviter des coloscopies.

L'objectif d'utilisation de la CF en population pédiatrique, sur une population cible plus limitée que chez l'adulte est donc bien de ne pas réaliser d'examen coloscopique normal, autrement dit inutile. L'intérêt du dosage de CF est donc très important en population pédiatrique.

CNPP

Réponse : Le dosage de la calprotectine apparaît comme un outil intéressant dans le cadre du dépistage des maladies inflammatoires du tube digestif, même si sa place en pratique courante et encore mal définie.

CNP
de BM

Réponse : Les experts confirment le défaut d'études à grande échelle menées dans la population pédiatrique. Ils soulignent l'intérêt qu'aurait une telle étude promue par la HAS au niveau national.

P8

Avez-vous des commentaires à apporter aux recommandations de bonne pratique analysées (cf. p 37-38) ?

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : La notion d' « option » mériterait d'être précisée : l'option « dosage de la calprotectine » nous paraît opposable aux risques inhérents à l'endoscopie, et ce, tout particulièrement dans une population pédiatrique.

P9

Avez-vous des commentaires à apporter aux évaluations technologiques analysées (cf. p 38) ?

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Les experts soulignent l'innocuité du dosage de la calprotectine fécale, comparé à d'autres méthodes d'investigation plus agressives et plus coûteuses.

P10

Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale en population pédiatrique (cf. p 32-39) ?

CNP-
HGE

Réponse : Aucun commentaire supplémentaire si ce n'est insister l'intérêt diagnostique très important de la CF en population pédiatrique dans l'objectif de sursoir à une coloscopie qui serait normale.

CNPP

Réponse : Non.

CNP de BM | Réponse : Ce dosage non invasif a toute sa place dans les explorations proposées en pédiatrie.

► Impact organisationnel – sujets pédiatriques (Qb)

P11

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises estimant l'acceptabilité de sujets pédiatriques à recourir à un prélèvement fécal en vue de doser la concentration de calprotectine en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques ?

Cf. p 40 du rapport provisoire.

CNP-HGE

Réponse : Aucune donnée à ma connaissance sur ce sujet.

CNPP

Réponse : Il n'y a pas d'étude à notre connaissance sur l'acceptabilité des sujets pédiatrique dans ce contexte. Cependant une étude de Queliza et col. 2018 montre que dans le cas du suivi des patients ayant une MICI l'acceptabilité est haute 76.6% et supérieure aux données de l'adulte. D'autre part de manière empirique de nombreuses analyses de selles sont déjà réalisées chez l'enfant sans rencontrer de problème particulier.

CNP de BM

Réponse : L'acceptabilité ne pose aucun problème.

P12

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises décrivant l'impact de dosages de calprotectine sur la proportion de sujets pédiatriques référés à une consultation de gastro-entérologie ou à une exploration endoscopique en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques ?

Cf. p 40 du rapport provisoire.

CNP-HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Il n'existe pas à notre connaissance de données Françaises publiées sur ce sujet. De manière empirique compte tenu de l'organisation actuelle et du coût de la calprotectine fécale hors de la trentaine de centre hospitalier il est probable que cela ne modifie pas le nombre de patients référés à des consultations de gastro-entérologie.

CNP de BM

Réponse : NA

P13

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique idéalement françaises décrivant l'impact de dosages de calprotectine sur le délai de diagnostic de MICI en population pédiatrique ?

CNP-HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Il n'existe pas à notre connaissance de données Françaises publiées sur ce sujet.

CNP de BM

Réponse : NA

P14 Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'acceptabilité et de l'impact organisationnel du dosage de calprotectine en population pédiatrique (cf. p 40-41) ?

CNP-
HGE

Réponse : La littérature scientifique sur la CF suggère que les valeurs moyennes pourraient être un peu plus élevées en population pédiatrique qu'en population adulte. Comme l'a proposé l'équipe néerlandaise en pointe dans le domaine, il faudrait proposer une « zone grise » plus large chez l'enfant que chez l'adulte, entre 50 et 250 µg/g par exemple. En cas de résultat dans cette fourchette, il semblerait prudent que de répéter le test en raison des variations inter-individuelles de CF qui doivent être au moins aussi importante chez l'enfant que chez l'adulte.

CNPP

Réponse : Les prélèvements de selles sont globalement bien acceptés en pédiatrie notamment chez les moins de 10 ans. Il est probable que la possibilité de faire le prélèvement dans n'importe quel laboratoire améliorerait l'acceptabilité de ce dosage.

CNP
de BM

Réponse : L'acceptabilité du dosage de la calprotectine fécale nous paraît supérieure à celle de l'endoscopie, chez l'enfant et l'adolescent, et ce d'autant qu'il n'y a pas d'hospitalisation associée à cet examen de biologie médicale.

► Conditions de réalisation – sujets pédiatriques

P15 Les faits analysés reposent sur des dosages de calprotectine issus de technique ELISA. Convient-il de limiter la pratique à cette seule technique de dosage en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : La technique ELISA est en effet la plus répandue. Il semble donc cohérent que ce soit la technique utilisée. Le recours à une autre méthode imposerait au préalable des études d'équivalence avec la méthode ELISA.

CNPP

Réponse : Absence de compétence pour répondre à cette question.

CNP
de BM

Réponse : Non - Les techniques ELISA ont permis l'essor de ce dosage. Depuis, d'autres alternatives techniques automatisées se sont développées et ont fait leurs preuves en matière de performances.

P16 Au vu des données du rapport provisoire, votre organisme professionnel considère-t-il qu'il existe un seuil de dosage de calprotectine à privilégier en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : Les deux seuils de 50 et de 100 µg/g étudiés en littérature pédiatrique sont envisageables. Il est impossible d'être plus précis sur ce point en l'absence de données dans cette population particulière.

CNPP

Réponse : Dans la littérature les seuils de calprotectine varient selon l'âge et notamment chez les moins de 2 ans. Les seuils ne sont pas clairement définis avec des variations importantes selon l'âge : 615 à 6 mois et 136 à 12 mois selon Peura et col. 2018 et 135 à 12 mois et 55 à 24 mois selon Song et coll. 2017. On peut noter que la première année de vie le mode de naissance et l'allaitement modifient les seuils de calprotectine fécale (Lee et col. 2017).

CNP
de BM

Réponse : En pratique, les MICI concernent plutôt les enfants de plus de 10 ans et les adolescents et le seuil qui s'applique alors est 50 µg/g, c'est à dire le même que celui utilisé dans la population adulte.

En dessous de l'âge de 5 ans, plusieurs seuils sont requis en fonction de l'âge :

- Enfants de plus de 5 ans, seuil = 50 µg/g

- Enfants entre 3 et 5 ans, seuil = 100 µg/g
- Enfants entre 1 et 3 ans, seuil = 150 µg/g

P17

Au vu des données du rapport provisoire, votre organisme professionnel considère-t-il qu'il convient d'utiliser en population pédiatrique une zone grise d'interprétation du dosage de calprotectine ? Veuillez le cas échéant préciser l'étendue de la zone grise à considérer ainsi que la prise en charge médicale attendue pour tout résultat situé dans cette zone grise.

CNP-
HGE

Réponse : Pour faire suite à la question précédente, il semble prudent de définir une « zone grise » plus large chez l'enfant que chez l'adulte, entre 50 et 250 µg/g par exemple. En cas de résultat dans cet intervalle, il est conseillé de répéter le test en raison des variations inter-individuelles de CF qui doivent être au moins aussi importante chez l'enfant que chez l'adulte. Il est d'ailleurs possible que les valeurs de CF soient un peu plus élevées en population pédiatrique qu'en population adulte.

CNPP

Réponse : Une zone grise semble adéquate pour interpréter cette analyse. Cependant cette zone grise devra être définie en regard des seuils variables de la population pédiatrique dans la petite enfance. Ces seuils ne sont pas définis de manière consensuelle actuellement.

CNP
de BM

Réponse : En pratique, les MICI concernent plutôt les enfants de plus de 10 ans et les adolescents, la zone grise qui s'applique alors est la même que celle utilisée dans la population adulte.

Dans tous les autres cas, les zones grises tiennent compte des valeurs seuils utilisées et de l'âge de l'enfant (cf P16).

P18

Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet des conditions de réalisation du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : Non.

CNPP

Réponse : Il est probable que compte tenu de la variabilité des seuils de la population pédiatrique et du nombre d'infection communautaire dans la petite enfance dans un certain nombre de cas une première valeur pathologique devra être confirmée sur un deuxième échantillon.

CNP
de BM

Réponse : Les volumes d'échantillons même faibles sont exploitables et les conditions de réalisation et d'interprétation sont superposables à celles de l'adulte

► Positionnement professionnel global – sujets pédiatriques

P19

Au vu des données analysées en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques survenant sans signe clinique d'alarme ni augmentation de protéine C réactive chez des sujets pédiatriques, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine fécale constitue un acte validé et indiqué ou un acte en recherche clinique ?

Veillez svp argumenter le plus précisément possible votre réponse.

Réponse : Acte validé et indiqué.

CNP-
HGE

Plus encore que chez l'adulte, la réalisation d'une coloscopie chez un enfant n'est jamais une exploration de routine. L'objectif d'utilisation de la CF en population pédiatrique, sur une population cible plus limitée que chez l'adulte, est donc bien de ne pas réaliser d'examen coloscopique normal, autrement dit inutile. L'intérêt de cet examen est donc très important en population pédiatrique.

CNPP

Réponse : La calprotectine est maintenant utilisée en pédiatrie depuis plus de 17 ans (1ere publication dans pubmed Bunn et col. 2001). Dès 2002 il existe des publications sur son intérêt pour différencier les troubles fonctionnels intestinaux des MICI (Olafsdottir et col. 2002). Et actuellement de nombreux dosages sont déjà réalisés dans cette optique. Il est donc difficile de parler d'un acte de recherche clinique. Cependant il est clair qu'il manque des données pour que cet acte soit complètement validé. Il se trouve donc dans une zone grise.

CNP
de BM

Réponse : Le dosage de calprotectine fécale constitue un acte validé et indiqué.

P20

Au vu des données analysées en contexte de diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques survenant sans signe clinique d'alarme ni augmentation de protéine C réactive chez des sujets pédiatriques, votre organisme professionnel considère-t-il que la prescription d'un dosage de calprotectine fécale auprès de sujets pédiatriques relève ou non de certaines spécialités médicales que vous voudrez bien le cas échéant définir ?

Veillez svp argumenter le plus précisément possible votre réponse.

CNP-
HGE

Réponse : La question sous-jacente étant celle de la réalisation ou pas d'une coloscopie, il semble légitime que ce soit le médecin amené à conduire cette exploration qui prescrive le dosage de CF, autrement dit un médecin gastroentérologue ou gastro-pédiatre habilité en endoscopie digestive.

CNPP

Réponse : Dans l'absolu si le dosage de la calprotectine fécale devait être restreint à un certain nombre de spécialités médicales il s'agirait des hépato-gastro-entérologues pédiatres pour des raisons évidentes (ils voient les patients ayant des troubles digestifs chronique), les endocrinologues pédiatres (pour différencier les troubles de la croissance de type inflammatoire) et les rhumatologues et hématologues pédiatre du fait du chevauchement de certaines pathologies. Dans ce cas particulier des troubles digestifs chroniques survenant sans signes cliniques d'alarme ni augmentation de la protéine C réactive il semble que la spécialité serait les hépato-gastro-entérologues pédiatres mais si on voulait éviter le recours au sous-spécialistes, les médecins de premier recours sembleraient indiqués.

CNP
de BM

Réponse : Nous proposons une prescription faite par des pédiatres ou des pédiatres hépato-gastro-entérologues.

P21 Veuillez quantifier la population cible pédiatrique que vous associez à cette première indication du dosage de calprotectine en explicitant votre raisonnement et en référençant les données épidémiologiques sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE Réponse : Nous ne disposons pas d'éléments chiffrés pour quantifier cette population cible pédiatrique.

CNPP Réponse : La cible pédiatrique principale est les sujets suspects de maladie inflammatoire chronique (incidence en France 4.4/10⁵ selon les données EPIMAD Gihone et col. 2018) cependant du fait de la clinique cela englobe les patients ayant des douleurs abdominales chroniques qui sont beaucoup plus nombreux.

CNP
de BM Réponse : NA

P22 Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

CNP-
HGE Réponse : L'évolution technologique vers une médecine de moins en moins invasive prend plus encore son sens en pédiatrie où chaque exploration lourde, telle qu'une endoscopie digestive, pose de plus grandes contraintes qu'en population adulte. L'objectif suprême à atteindre est donc de ne réaliser que des examens diagnostiques rentables, donc anormaux. Bien qu'imparfaite, la mesure de la CF dans l'objectif de lieux identifier les sujets ayant un examen qui serait normal quand la valeur du test est basse – en raison de sa VPN élevée – constitue à ce titre une avancée importante.

CNPP Réponse : La seule remarque concerne la comparaison avec l'élévation de la CRP. Les marqueurs étant corrélés, il est évident, comme décrit, que cela diminue la valeur de la calprotectine fécale comme outils de dépistage. Or il pourrait se poser la question de l'utiliser à la place du dosage de la CRP.

CNP
de BM Réponse : Les experts confirment le défaut d'études à grande échelle menées dans la population pédiatrique. Ils soulignent l'intérêt qu'aurait une telle étude promue par la HAS au niveau national.

Réponses formulées par l'association François Aupetit (AFA CROHN RCH France)

► Informations générales (AFA)

Coordonnées de l'association que vous représentez

IG1

Nom de l'association : AFA CROHN RCH FRANCE

Adresse postale : 32 RUE DE CAMBRAI 75019 PARIS

Objet social : association nationale de malades et proches mobilisés pour lutter contre les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin MICI

Présentation générale de votre association

Année de création : 1982

IG2

- *Principales activités : l'incitation, l'appui ou la participation à des projets en vue d'améliorer la prévention, le diagnostic et l'annonce, les soins et les traitements, la recherche et la connaissance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) dont les principales sont la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique et toutes autres affections s'y rattachant ;*
- *l'information aux malades et à leurs proches, aux professionnels de santé, aux pouvoirs publics, au grand public et de manière générale à toutes les personnes concernées par ces maladies ;*
- *le soutien des malades et de leurs proches, pour répondre à leurs besoins sociaux, psychologiques, juridiques et professionnels ;*
- *la mise en place de tous services destinés à améliorer ou à maintenir leur qualité de vie ;*
- *la défense des intérêts des malades ;*
- *la formation sur ces maladies auprès de tout public.*

Nombre de membres adhérents en 2018 : 8461 membres cotisants

Type d'agrément en 2019 (national ou régional) : agrément national représentation des usagers

Antériorité de cet agrément (année d'agrément initial) : agréée depuis 2007

Autre :

Financement de votre association

IG3

Budget total pour 2019 : 1 503 000€

Budget total pour 2018 : 1 444 195€

Industriels impliqués par le dosage de calprotectine fécale et ayant contribué au financement de votre association au cours des 5 dernières années (nom, montant, année) : BUHLMANN, 2000 euros, 2016

Votre association contribue-t-elle au financement de la recherche clinique qui est consacrée aux MICI ?

IG4

En cas de réponse positive, veuillez notamment préciser le montant global des financements annuels alloués par votre association ainsi que le type de recherche auquel vous contribuez.

*Réponse : l'afa contribue à hauteur de 250 000 euros chaque année à des projets de recherche **académique**, plutôt fondamentale, mais également clinique ou en sciences humaines et sociales*

IG5 Votre association contribue-t-elle actuellement ou a-t-elle contribué au financement d'une étude de recherche menée en France et impliquant le dosage de calprotectine fécale ?

En cas de réponse positive, veuillez préciser le montant de ce financement, le(s) bénéficiaire(s), la période de recherche concernée, la finalité de cette recherche et l'éventuelle disponibilité de résultats rendus publics.

Réponse : Non

► Pratiques en vigueur du dosage de calprotectine fécale (AFA)

P1 A votre connaissance, des enquêtes ont-elles été menées en France auprès des patients pour préciser les pratiques en vigueur de dosages de calprotectine fécale ? Veuillez le cas échéant décrire les résultats observés et indiquer si ces résultats ont été publiés (références à préciser).

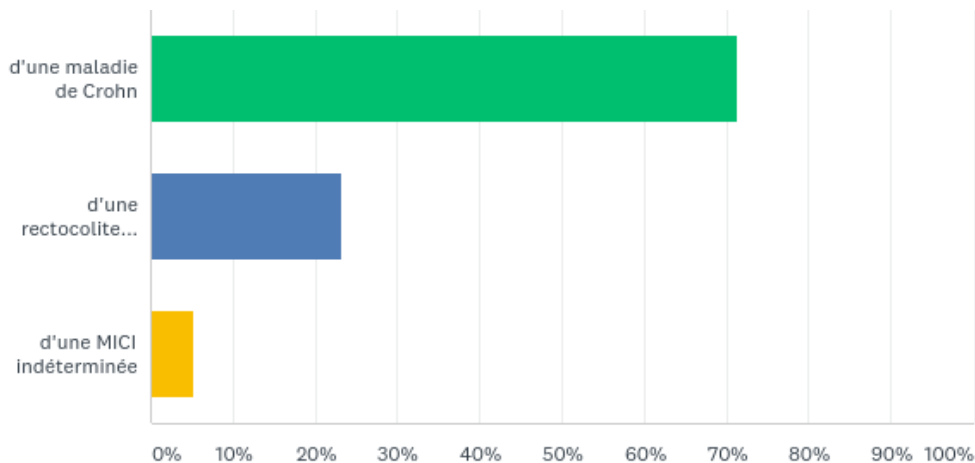
Nous avons réalisé une enquête qui permet d'avoir des réponses déclaratives et quantitatives des patients au sujet de la calprotectine : Résultats ci dessous

P2 A défaut éventuel d'enquêtes, votre association est-elle en mesure :

- d'estimer le volume annuel de dosages de calprotectine fécale actuellement prescrits en France ?
- d'estimer la part de dosages de calprotectine fécale actuellement réalisés en ville hors des établissements de santé (actes non pris en charge) ?
- de recenser les principales circonstances de prescription de ce dosage auxquelles les patients sont confrontés ?
- d'estimer la part ou à défaut le nombre de patients dont le diagnostic initial de MICI s'est accompagné d'un dosage de calprotectine ?
- d'estimer la part ou à défaut le nombre des rechutes de MICI dont le diagnostic s'est accompagné d'un dosage de calprotectine fécale ?

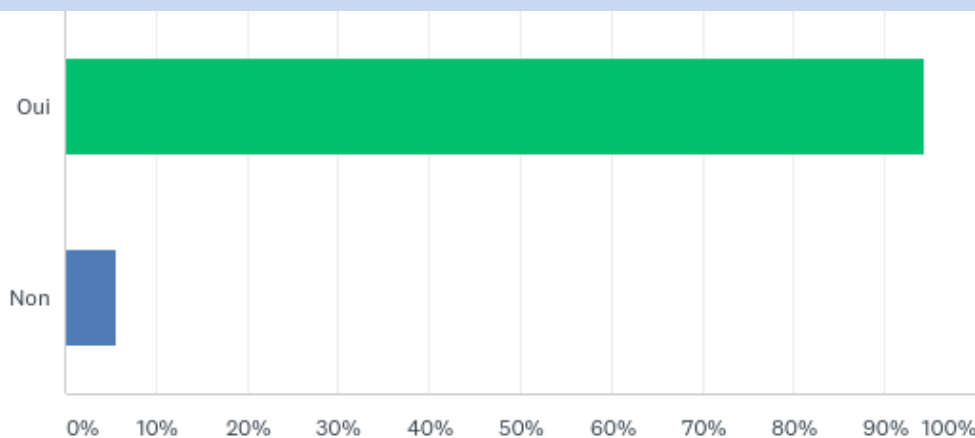
Veuillez svp le cas échéant détailler autant que possible votre raisonnement.

Pour réaliser les réponses à ce questionnaire nous avons regardé les données de récits des patients et les avons confrontées à des données quantitatives via une enquête à laquelle 245 personnes ont participé.

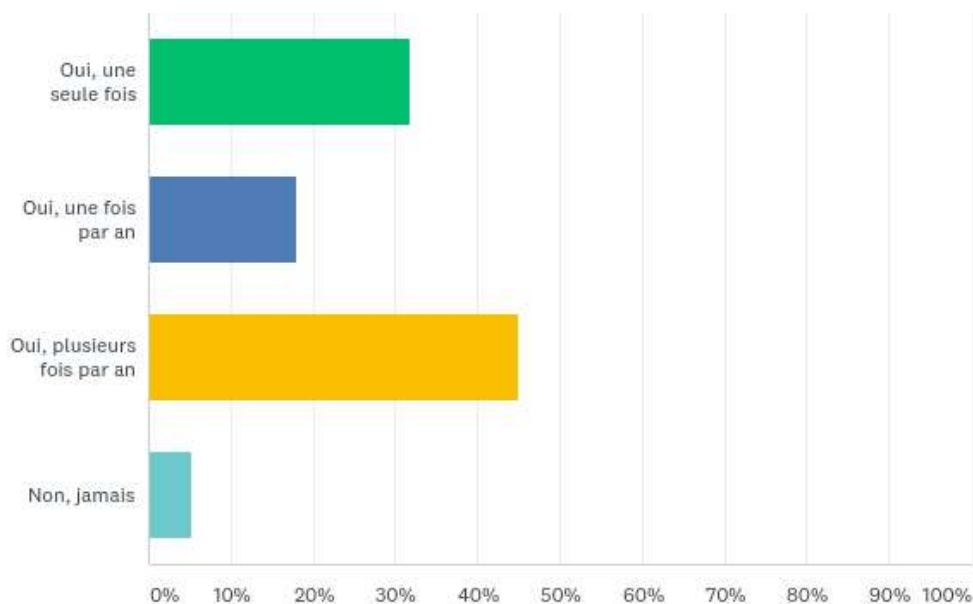


ANSWER CHOICES	RESPONSES	
d'une maladie de Crohn	71.43%	175
d'une rectocolite hémorragique	23.27%	57
d'une MICI indéterminée	5.31%	13
TOTAL		245

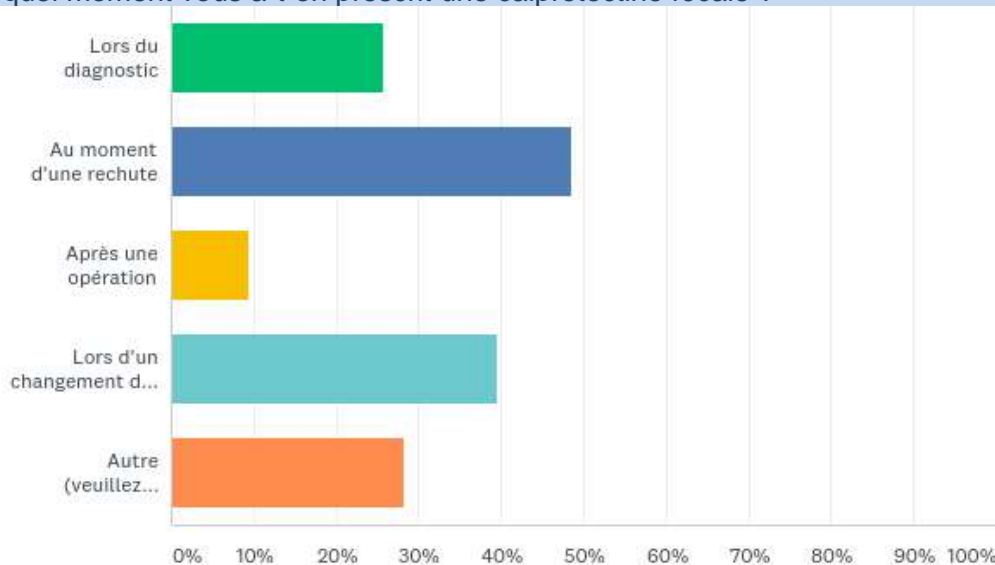
Avez-vous déjà entendu parler de la calprotectine ?



Vous a-t-on déjà prescrit une calprotectine ?



A quel moment vous a-t-on prescrit une calprotectine fécale ?

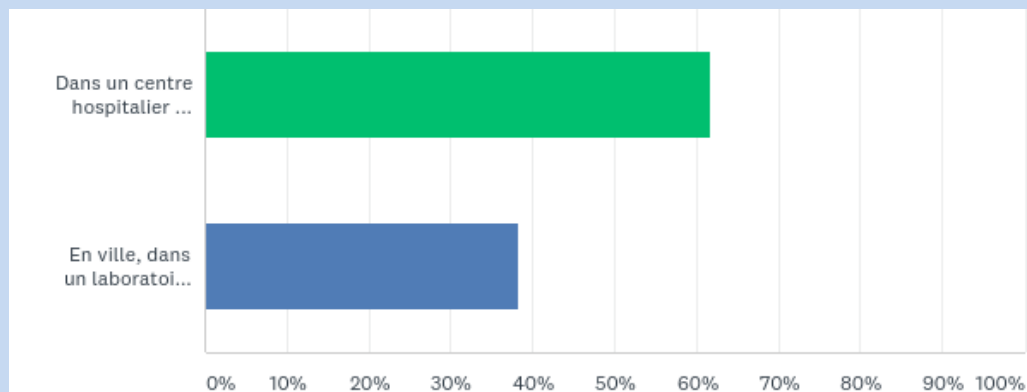


ANSWER CHOICES	RESPONSES	
Lors du diagnostic	25.71%	63
Au moment d'une rechute	48.57%	119
Après une opération	9.39%	23
Lors d'un changement de traitement	39.59%	97
Autre (veuillez préciser)	28.16%	69
Total Respondents: 245		

Dans les résultats « Autre », nous retrouvons notamment assez fréquemment de réponses mentionnant une calprotectine pour envisager une désescalade thérapeutique et la surveillance de la maladie après l'arrêt du traitement.

Votre association est-elle en mesure de préciser si le dosage de calprotectine fécale est accessible aux patients sur l'ensemble du territoire français ?

Où faites-vous faire cet examen ?



P3

ANSWER CHOICES	RESPONSES
Dans un centre hospitalier ou une clinique	61.63% 151
En ville, dans un laboratoire d'analyse	38.37% 94
TOTAL	245

Remarque

On peut supposer que le biais de ce questionnaire est que ce sont uniquement les patients qui ont entendu parler de la calprotectine fécale qui répondent au questionnaire, les autres n'y ayant probablement pas accès n'en ont jamais entendu parlé parce que non prescrit. Or un résultat important du Registre Epimad montre que 80% des diagnostics de nouveaux cas de MICI dans les départements concernés par le registre sont faits par les GE exerçant en milieu libéral, 13% par les GE exerçant dans les hôpitaux généraux et 7% par ceux exerçant dans les services spécialisés des hôpitaux universitaires²³⁰. Il y a de fortes chances qu'en pratique courante une majorité de malades n'a pas accès à l'examen.

P4

Votre association est-elle en mesure d'estimer le reste à charge moyen qui incombe aux patients lors de dosage de calprotectine réalisé en ville hors d'un établissement de santé (acte non pris en charge par l'Assurance Maladie) ?

Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

²³⁰ <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document> Gower Rousseau p.70

Réponse : Réponse en moyenne parmi les répondants qui pratiquent cet examen en ville : 63 euros par examen (sur 118 réponses) non remboursés par la SS ni la mutuelle

A votre connaissance, les patients rencontrent-ils actuellement des difficultés pratiques particulières de prélèvement fécal ?

Considérez-vous que le prélèvement est simple ?



ANSWER CHOICES	RESPONSE
Oui, c'est assez simple	90.61%
Non, J'ai rencontré des difficultés à faire le prélèvement	9.39%
TOTAL	

P5

Si non pourquoi ?

(21 réponses)

- Pot pas adapté
- Pas facile de récupérer des selles surtout si elles ne sont pas consistantes...
- Ce n'est jamais très simple de faire un prélèvement de selle. Il faut être détendu.
- Non maîtrise de mes selles et il faut l'emmener dans l'heure au laboratoire
- Récupérer les selles
- Selles trop liquide donc difficile de faire dans le petit pot
- Pot minuscule
- Gêne avec le contenant
- J'ai 13 ans et à mon âge c'est assez compliquer et gênant de devoir ma trimballer avec ça
- Pas simple de devoir le faire et l'amener à l'hôpital (tous les 3 mois) car l'hôpital n'est pas proche de chez moi ni de mon lieu de travail
- Pot petit et difficulté à mettre les selles dans ce pot... un kit de prélèvement devrait être fourni de manière adéquate pour les mesures d'hygiène
- Constipation
- Le laboratoire m'a seulement délivré un pot. J'ai dû prélever directement dans les toilettes.
- Cet examen est difficile sur le plan psychologique.

De plus, les professionnels de santé ne prennent pas assez en compte notre intimité.

Par exemple, lorsque j'ai déposé mon prélèvement, la personne voulait ouvrir le pot pour vérifier

la quantité, or 10 personnes se trouvaient derrière moi à attendre.
J'ai refusé qu'elle ouvre devant tout le monde. C'est extrêmement désagréable de devoir intervenir et de se sentir faible.

- Pas évident de décider du moment d'aller aux toilettes et de pouvoir ensuite aller au laboratoire
- Déjà en fin de poussée donc difficultés à avoir des selles. Examen fait après la poussée du coup
- Trouver le moment pour le prélèvement et le temps d'aller le porter au labo dans les 24h compliqué quand on a des selles très liquides
- Pot trop petit
- Pot trop petit et une cuillère pas top
- Pot pas adapté
- Le matériel est inadapté

Contrairement à ce que disent les études d'acceptabilité, dans ce questionnaire, il semblerait que la cause de la gêne soit davantage liée au matériel inadapté (pot trop petit) et à l'organisation des soins (retourner au labo avec son pot ou montrer son pot devant tout le monde) qu'à un obstacle psychologique.

→ Les obstacles matériels sont relativement simples à lever.

Votre association est-elle en mesure d'estimer le délai moyen d'obtention pour les patients des résultats de dosages de calprotectine après acheminement de leur prélèvement fécal au laboratoire ?

Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

P6

Pas de questions autour des délais dans ce questionnaire volontairement court.

D'après les récits des patients, les résultats en ville sont obtenus au bout de 3 jours.

A votre connaissance, est-il fréquemment demandé aux patients de répéter leur dosage de calprotectine en raison d'un résultat initial jugé douteux ? *Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.*

P7

Fréquence estimée de répétition de dosages douteux : Pas d'éléments de réponses, bien que nous n'ayons jamais entendu parlé de ce type de situation.

Perception de cette contrainte :

Autres éléments de réponse : Pas d'éléments de réponse.

Disposez-vous de données vous permettant d'estimer quelle part des patients sont suivis en France pour leur MICI par un généraliste, en « cabinet de ville » de gastro-entérologie ou en service hospitalier de gastro-entérologie ?

P8

D'après Registre Epimad montre que 80% des diagnostics de nouveaux cas de MICI dans les départements concernés par le registre sont faits par les GE exerçant en milieu libéral, 13% par les GE exerçant dans les hôpitaux généraux et 7% par ceux exerçant dans les services spécialisés des hôpitaux

universitaires²³¹. Il y a de fortes chances qu'en pratique courante une majorité de malades n'a pas accès à l'examen.

P9 **Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet des pratiques de dosage de calprotectine fécale en France ?**

Réponse : Voir notre position à la fin de ce document

P10 **Votre association est-elle en mesure de préciser si le diagnostic initial de MICI s'accompagne en pratique systématiquement d'un dosage de protéine C réactive sérique (dosage de CRP) ?**

Réponse : La CRP est l'examen de routine en initial comme en suivi

²³¹ <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document> Gower Rousseau p.70

► Informations dont disposent les patients au sujet du dosage de calprotectine fécale (AFA)

Les organismes professionnels de spécialités médicales concernées diffusent-ils à votre connaissance une information écrite spécifique aux patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

I1

Information diffusée (reproduction in extenso si possible) :

A notre connaissance, les professionnels ne diffusent pas d'information pédagogique auprès des patients

Moyen de diffusion utilisé (page Web, publication ...) :

Auteur(s) de cette information :

A votre connaissance et dans un contexte de *diagnostic initial de troubles digestifs chroniques*, comment est justifié le recours à un dosage de calprotectine fécale auprès des patients ?

Réponse : Nous ne pouvons pas généraliser, mais voici deux récits recueillis dans les forums avec des discours de professionnels discordants :

I2

- « Une calprotectine à 1 435 c'est forcément MICI ? Mon gastro avait dit que l'état clinique est là (symptômes, ulcérations aphthoïdes, bilan sanguin qui montre une inflammation) et que si la calprotectine était au-delà de la normale, on pouvait poser le diagnostic ... »

- « Je me suis inscrit sur ce forum en espérant avoir des conseils et du soutien par rapport à ce que je vis.
Je suis un jeune homme de 23 ans, et mon histoire a commencé en janvier 2016 : je suis pris en pleine nuit de grosses douleurs au ventre et de diarrhée. Je suis allé chez mon généraliste qui m'a indiqué que ça serait une gastro, m'a prescrit les grands classiques (Spasfon, Smecta, ...).
J'ai eu une nouvelle crise en Juillet de la même année, pareil même prescription. Cette fois ça a duré 2 semaines.
En septembre, nouvelle crise, cette fois je fais plusieurs analyses prescrites par mon généraliste :
 - une prise de sang => résultats normaux
 - un scanner abdominaux-pelvien (forte sensation de chaleur ressenti durant l'examen a cause de l'injection) => résultats normaux
 - une analyse parasitologique des selles sur 3 jours => résultats normaux
 - Echographie abdominale => résultats normaux
 - Examen cytbactériologique des urines => résultats normaux

En parallèle, j'ai pris contact avec un gastroentérologue. Par la suite, j'ai eu des crises mais qui duraient à chaque fois 3-4 jours en novembre et décembre. En janvier, j'ai réalisé une coloscopie et une fibroscopie. La coloscopie indique une iléite minime avec une ulcération, ainsi que quelques lésions érythémateuses du colon gauche. Pour mon médecin, ça peut être signe de Crohn mais également d'une simple inflammation du côlon, la maladie de Crohn ne peut pas être diagnostiquée à ce stade pour lui. La fibroscopie indique de son côté une gastrite pavimenteuse.

Je fais un examen complémentaire, une entéro-IRM qui indique un « discret hypersignal diffusion de l'iléon terminal compatible avec une atteinte inflammatoire à minima ». Pas assez significatif pour diagnostiquer un Crohn. Je réalise un examen de calprotectine, et la surprise :

411mg/kg, je suis positif à cette analyse, mais pour le gastroentérologue, ce n'est toujours pas suffisant. Il me prescrit pourtant du Pentasa 2g que je dois prendre 2 fois par jour pendant mes repas, en complément de mon Spasfon et de mon Trimébutine. »

I4

A votre connaissance, quelles informations sont transmises aux patients au sujet des diverses techniques de dosage de calprotectine qui sont actuellement utilisées en France dans les laboratoires de biologie médicale ?

Réponse : Nous estimons que ces informations n'existent pas

I6

A votre connaissance, les patients sont-ils informés que persistent certaines interrogations dans la communauté médicale autour du ou des seuils d'interprétation de calprotectine à utiliser pour qualifier la concentration fécale mesurée de normale ou d'anormale ?

Réponse : A notre connaissance, nous estimons que les patients ne sont pas informés

I7

La concentration mesurée de calprotectine fécale peut être jugée « normale » malgré la présence d'une pathologie digestive inflammatoire comme une MICI ; cette erreur est qualifiée de « faux négatif » de dosage de calprotectine.

Estimez-vous que les patients reçoivent actuellement en pratique une information suffisante leur précisant à la fois la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine ?

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet de la fréquence de survenue des « faux négatifs » de calprotectine :

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet des conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine :

Autres éléments de réponse : Pas d'éléments de réponse.

I8

La concentration mesurée de calprotectine fécale peut être jugée « augmentée » malgré l'absence de pathologie digestive inflammatoire comme une MICI ; cette erreur est qualifiée de « faux positif » de dosage de calprotectine.

Estimez-vous que les patients reçoivent actuellement en pratique une information suffisante leur précisant à la fois la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine ?

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet de la fréquence de survenue des « faux positifs » de calprotectine :

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet des conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine :

Autres éléments de réponse : Pas d'éléments de réponse.

I9

Selon les informations dont vous disposez, quelle est la fréquence attendue des « faux négatifs » de dosage de calprotectine ?

Réponse en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques :

Réponse en contexte de suspicion de rechute de MICI : Pas d'éléments de réponse.

Selon les informations dont vous disposez, quelle est la fréquence attendue des « faux positifs » de dosage de calprotectine ?

I10 Réponse en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques :

Réponse en contexte de suspicion de rechute de MICI : Pas d'éléments de réponse.

L'évaluation menée par la HAS a constaté que l'intérêt du dosage de calprotectine faisait l'objet de jugements différents entre pays. A titre d'exemple, l'agence équivalente de la HAS au Royaume-Uni (le NICE) a centré sa validation uniquement pour le diagnostic initial de troubles digestifs, sans parvenir à recommander un seuil unique d'interprétation de ce dosage ce qui pourrait exposer les patients à des règles de prise en charge inconstantes. L'assurance maladie en Belgique (INAMI) ne prend de son côté en charge ce dosage que pour le suivi de maladie de Crohn et à hauteur de deux dosages par an. L'agence homologue de la HAS en Australie (le MSAC) a quant à elle mené l'évaluation la plus récente et a considéré que ce dosage n'était pas validé quelle qu'en soit l'indication.

Votre association estime-t-elle que les patients sont informés que l'intérêt et la place du dosage de calprotectine font l'objet de jugements différents dans la communauté internationale ? Comment perçoivent-ils cette diversité de jugements ?

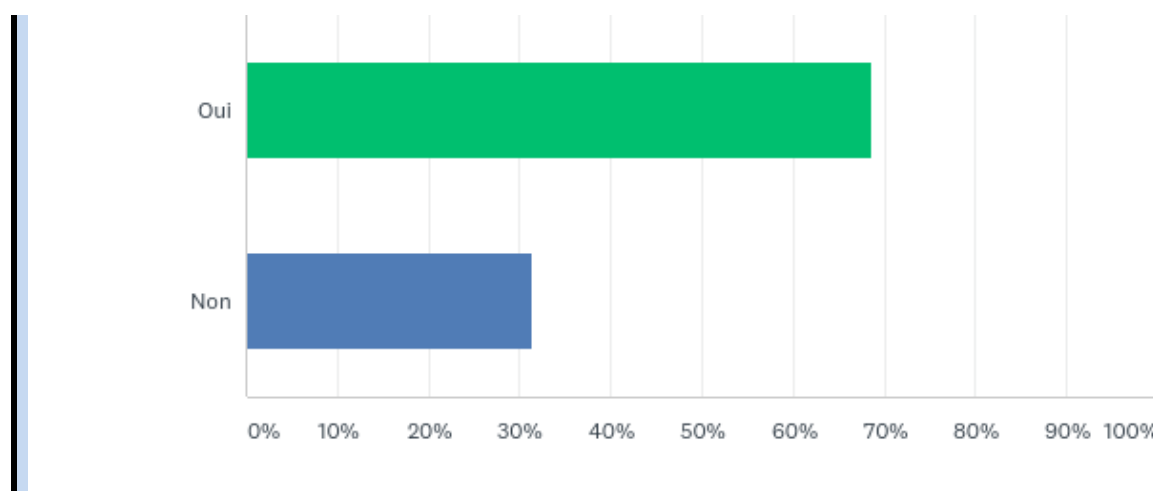
I11 *Information transmise* : Nous ne pensons pas que les patients aient connaissance des différents jugements internationaux autour de la calprotectine.

Nous pensons en revanche que les patients ont une confiance assez importante dans le dosage de la calprotectine. Plusieurs posts dans nos forums marquent en revanche une défiance envers la CRP, bon nombre d'entre eux témoignent de sa non élévation malgré une poussée avérée.

DOSAGE ET INTERPRÉTATION PAR LES PATIENTS

En globalité, nous avons demandé aux patients s'ils savaient interpréter eux mêmes leur dosage et avaient la possibilité de laisser un commentaire dans le questionnaire

Savez-vous interpréter les résultats ?



ANSWER CHOICES	RESPONSES	
Oui	68.57%	168
Non	31.43%	77
TOTAL		245

Commentaires

- Je n'ai jamais reçu les résultats à mon domicile. Seul le médecin les a reçus
- Je n'ai pas accès aux résultats ils restent au centre hospitalier,
- Le gastroentérologue me donne juste son interprétation
- Les résultats sont envoyés au chu et c'est le gastroentérologue qui les interprète.
- Je ne les reçois pas directement le professeur qui les a
- On ne m'a rien indiqué
- Il faut l'aide d'un médecin
- C'est les médecins qui ont eu connaissances des résultats
- Normes ?
- Je ne connais pas les seuils limites car c'est mon gastro qui le fait, je ne me suis jamais intéressée à la question
- Je préfère avoir l'avis du médecin
- Pas trop
- Pas bien compris ce que sa veut dire
- Pas de référence de gravité
- Je ne sais pas ce que c'est
- Je sais lire les normales, ce qui a été mon cas lors de mon seul examen, mais je n'en connais pas les détails
- J'ai juste eu à apporter mon prélèvement au CHU
- Je vois si le taux est dans les normes mais je ne sais pas si il vaut mieux qu'il soit plus haut ou bas!!
- C'est le gastroentérologue qui reçoit et explique le résultat
- Je regarde s'il y a des remarques du laboratoire mais je laisse faire mon gastro m'expliquer.
- Compliquer à comprendre seul
- Personne ne m'a expliqué
- Moins l'habitude que les autres dosages, plus courants

Votre association diffuse-t-elle une information écrite spécifique au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

Information diffusée (reproduction in extenso si possible) :

Actualités de la recherche (site de l'afa)

(2010/10) Calprotectine fécale, un marqueur de rechute des MICI coliques

Calprotectine fécale, un marqueur de rechute des MICI coliques

La maladie de Crohn et la RCH sont caractérisées par leur tendance à rechuter lorsqu'une rémission est obtenue spontanément ou sous l'influence d'un traitement médical. On sait que si la rémission n'est pas complète du point de vue des lésions anatomopathologiques, le risque de rechute est plus important, probablement du fait de la persistance de cette inflammation subclinique. La calprotectine pourrait représenter un moyen de détecter la persistance d'une inflammation de façon non agressive. La calprotectine fécale se retrouve dans les selles en proportion directe de la migration des neutrophiles au niveau du tractus gastro-intestinal.

Des résultats discordants sur de petites séries avaient été publiés, une série importante monocentrique de 135 patients vient d'être évaluée. Cette série comportait 66 patients avec une maladie de Crohn et 69 avec une RCH qui étaient en rémission clinique depuis au moins 3 mois et qui ont été suivis pendant 1 an. Au total, 30 % des patients ont rechuté pendant cette période. La calprotectine fécale était plus élevée à l'inclusion dans l'étude chez ceux qui ont rechuté (444 ug/g) que chez ceux qui sont restés en rémission (112 ug/g, $p < 0,01$). En cas de maladie de Crohn, une calprotectine supérieure à 200 ug/g indiquait un risque de rechute 4 fois supérieur à celui des malades qui avaient un taux inférieur à 200 ug/g. En cas de RCH, une calprotectine supérieure à 120 ug/g était associée à un risque de rechute 6 fois supérieur. L'intérêt prédictif était équivalent pour la RCH et pour la maladie de Crohn si celle-ci touchait le côlon. Avec un seuil à 120 ug/g, la sensibilité de la calprotectine pour prédire la rechute était de 80 % et la spécificité de 60%. En revanche, en cas de maladie iléale, ce test n'a pas de bonnes performances. Il est probable que ce dosage verra son utilisation s'accroître dans les années à venir.

I12

Référence

• Carcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R et al Does fécal calprotectm predict relapse m patients with Crohn's disease and ulcerative colitis [JCC 2010,4144-52](#)

Actualités de la recherche (site de l'afa)

La calprotectine fécale est un marqueur d'intérêt au cours de la RCH traitée par infliximab

M. De Vos et al. J Crohn's Colitis 2012;6(Suppl.1):S4.

Cent treize patients atteints de RCH, en rémission clinique sous traitement d'entretien par infliximab (5 mg/kg toutes les 8 semaines) ont été prospectivement suivis pendant 1 an. La calprotectine fécale était mesurée tous les mois. Une évaluation clinique et biologique était réalisée à chaque perfusion d'infliximab. Une rectosigmoïdoscopie était pratiquée à l'inclusion puis à 1 an, ou plus tôt en cas de rechute.

Chez les patients en rémission profonde (endoscopies normales à l'inclusion et à 1 an, en association à un score clinique de Mayo inférieur à 3 à chaque visite), les taux moyens de calprotectine fécale étaient toujours inférieurs à 50 mg/kg. A l'inverse, les patients ayant présenté une poussée évolutive avaient des taux significativement plus élevés, au moment de la poussée (taux moyen : 477 mg/kg) mais également 3 mois avant. De manière intéressante, l'observation de taux supérieurs à 300 mg/kg à 2 visites consécutives était prédictive d'une rechute clinique (sensibilité = 61,5 %, spécificité = 100 %).

En conclusion, la calprotectine fécale semble bien corrélée à l'activité clinique de la RCH traitée par infliximab. De plus, une élévation de ce marqueur chez un patient en rémission clinique doit attirer l'attention du clinicien, car elle est prédictive de rechute. L'intérêt d'une optimisation de traitement dans une telle situation reste toutefois à démontrer.

Jérôme Filippi -

AFA web TV : retour des congrès

Vidéo 2017 : Etude CALM - Scoop du congrès

https://www.youtube.com/watch?v=gqVJUUEU_TI&list=PLKdQ5Zatbl4IuLL196jszUEpDnk6Vol3U&index=42&t=0s

Vidéo 2014 : Permettre d'anticiper la récurrence de la maladie avec des tests simples et non invasifs

<https://www.youtube.com/watch?v=99ZBMXy-ILs>

Moyen de diffusion utilisé (page Web, publication ...) : site afa, afa Web tv

Auteur(s) de cette information : Comité scientifique

Source(s) utilisée(s) pour cette information : Experts MICI et publications scientifiques

Votre association est-elle fréquemment sollicitée par des patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

I13

Réponse globale : L'association est assez peu sollicitée sur la calprotectine

Périmètre des sollicitations éventuelles reçues : Les sollicitations tournent essentiellement autour de la prise en charge et de l'interprétation du dosage

Volume annuel de questions reçues (et si possible volume total et annuel de questions directes traitées par votre association) : une vingtaine, ce qui correspond à environ 5% des questions posées par tél ou internet

Evolution éventuelle constatée dans le temps de ces questions : cela correspond

Autres éléments de réponse :

Pouvez-vous préciser le périmètre et la part des discussions qui sont consacrées sur le forum internet de votre association au dosage de calprotectine fécale ?

I14

Périmètre des discussions consacrées au dosage de calprotectine :

Part des discussions consacrées à ce dosage sur l'ensemble des discussions recensées par votre forum : 61 post sont recensés dans le forum (autour de 10 000 vues)

Nombre de vues de ces discussions (et si possible nombre total de vues de l'ensemble des discussions présentées sur le forum) : Le nombre total de vues est très largement supérieur (21 000 discussion depuis 10 ans), ceci dit les discussions autour de la calprotectine sont assez récentes

Autres éléments de réponse : Evolution dans le temps des posts sur le sujet



Votre association estime-t-elle qu'il est nécessaire de renforcer l'information actuellement transmise aux patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

Réponse globale : Nous estimons en effet qu'il est nécessaire de renforcer l'information. En revanche, renforcer l'information alors que la calprotectine fécale n'est pas accessible à tous intensifierait peut-être le phénomène d'injustice et de frustration.

Nature de l'information à renforcer (à justifier) :

Informez sur

I15

- Qu'est-ce que c'est ?
- A quels moments est-elle utile dans la prise en charge ?
- Comment se situe-t-elle par rapport aux autres examens ?
- Comment interpréter les résultats ?

Selon notre expérience, l'information synthétique comme une fiche A4 pdf imprimable est ce qu'il y a de plus utile aux patients : une compréhension rapide des enjeux, et une possibilité pour le professionnel de santé d'imprimer la fiche dans sa consultation.

Voir les fiches A4 réalisées par l'afa

<https://www.afa.asso.fr/categorie/mediatheque/fiches-thematiques.html>

I16

Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet de l'information des patients concernant le dosage de calprotectine fécale ?

Réponse :

► **Attentes des patients ciblant le dosage de calprotectine fécale (AFA)**

Votre association serait-elle en mesure de préciser la principale attente des patients au cours du diagnostic initial de leur MICI ?

A1 *Réponse* Selon les récits et commentaires des patients la principale attente est de ne pas perdre de temps pour établir un diagnostic et de mettre rapidement des mots sur des maux.

Votre association serait-elle en mesure de préciser l'intérêt principal que les patients attendent du dosage de calprotectine fécale en contexte de diagnostic initial de leur MICI ?

A2 *Réponse* : Chaque patient sait que la coloscopie et la vidéocapsule du grêle sont les examens indispensables pour diagnostiquer une MICI et que ce diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.

Selon les commentaires et récits de vie rapportés dans ce dossier, la calprotectine

- est indispensable pour éviter la coloscopie en cas de TFI,
- est indispensable pour accélérer une coloscopie en cas de résultats positifs.

Un résultat faussement négatif de calprotectine pourrait être source de retard au diagnostic de pathologies inflammatoires, « d'errance diagnostique » impliquant la nécessité éventuelle de répéter certains examens ; elle pourrait également être source de report de prise en charge thérapeutique adaptée (affirmations issues notamment des positions prises par les organismes professionnels préalablement consultés).

A5 **Votre association serait-elle en mesure de préciser la proportion maximale de « faux négatifs » de calprotectine qui lui paraîtrait acceptable en pratique ?**

Veillez svp justifier votre réponse qu'elle soit positive ou négative.

Réponse en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques : Pas d'éléments de réponse

Réponse en contexte de suspicion de rechute de MICI : : Pas d'éléments de réponse

Un résultat faussement positif de calprotectine pourrait être source de prescriptions non pertinentes d'examens complémentaires comme l'endoscopie digestive (risque pour les sujets de moins de 50 ans de perforation ou d'hémorragie estimé à 1/1000 voire 1/10000 par les organismes professionnels consultés) ; ce résultat faussement positif pourrait également motiver des prises en charge thérapeutiques non pertinentes dans des proportions et avec des conséquences qui ne semblent pas établies à ce stade de connaissance.

A6 **Votre association serait-elle en mesure de préciser la proportion maximale de « faux positifs » de calprotectine qui lui paraîtrait acceptable en pratique ?**

Veillez svp justifier votre réponse qu'elle soit positive ou négative.

Réponse en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques : : Pas d'éléments de réponse

Réponse en contexte de suspicion de rechute de MICI : : Pas d'éléments de réponse

Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet des attentes des patients concernant la mise en œuvre, l'interprétation ou l'impact sur la prise en charge de la maladie du dosage de calprotectine fécale ?

Commentaires in extenso des patients autour de la calprotectine fécale lors du questionnaire

- Examen plus fiable que le dosage de la CRP. Permet d'avoir des informations sur l'état inflammatoire pour des zones non-explorées par coloscopie (intestin grêle) Représente un coût non négligeable qui peut être un frein pour les personnes n'ayant pas les moyens et n'ayant pas l'information de sa gratuité en centre hospitalier.
- Oui les laboratoires devraient respecter l'intimité des patients lors du dépôt de la calprotectine car laisser le pot sur le comptoir à la vue de tous c'est assez humiliant et une action doit se mettre en place pour avoir un remboursement au moins partiel de cet examen
- Dans mon cas, le résultat est systématiquement négatif, mon gastro a du mal à m'expliquer ce résultat, mais selon lui, c'est dû à l'absence de colon... je ne suis pas convaincue par la réalisation de cet examen annuel
- La calprotectine fécale est en théorie fiable et bien plus que la CRP. Or, certaines personnes se plaignent d'avoir été en poussée avec une calprotectine basse (en-dessous de 200). Ce qui jette le doute sur sa fiabilité pour le Crohn...
- Ce serait bien plus simple de la faire en ville car moins d'attente, moins de kilomètres à faire pour la pratiquer et moins de contact avec un milieu à infections nosocomiales.
- J'aimerais pouvoir faire cet examen en ne devant pas mettre autant d'argent je pense que concernant les MICI l'ont devraient nous la rembourser à 100%
- Vraiment cher pour un examen
- C'est vraiment un examen indispensable pour moi, n'ayant pas une CRP fiable. Il permet d'ajuster mon traitement ou la fréquence des coloscopies. Par contre, il est très cher, alors que je suis à mi-temps pour handicap.
- Il faut que cet examen soit absolument et totalement pris en charge.
- J'ai la crp normale alors que la calprotectine est élevé.
- Fait à l'hôpital il est pris en charge
- Je pense que cet examen est indispensable pour ajuster le traitement.
- Ça devrait être plus souvent prescrit dans la surveillance de la maladie. Ps: je suis la maman d'une petite fille de 6 ans atteinte de RCH
- Je souhaite vraiment un remboursement de cet examen qui est primordial pour mon suivi mais onéreux. J'aimerais en faire plus souvent.
- J'ai fait une fois le test en labo de ville (je ne me souviens plus du coût) et j'ai été surprise que ce ne soit pas remboursé alors que je suis en ALD d'autant qu'à l'hôpital c'est gratuit (va comprendre). Je suis à la campagne et pas toujours la possibilité de me rendre à l'hôpital qui se situe à 20 km. Une difficulté ajoutée à toutes les autres
- J'avais besoin de cet examen pour arrêter l'Imurel et laisser l'Inflextra seul...mauvaise surprise quand j'ai su que ce n'était pas prise en charge alors que c'est un examen clair et essentiel pour savoir où on en est
- J'ai fait un test de calpro à domicile avec ibdoc pourquoi il n'y a pas eu de suite ?
- Pour les maladies du SII et MICI cet examen devrait être LE premier
- Depuis cette année prise en charge totale en labo de ville grâce au partenariat de la Clinique Santé Atlantique à Nantes et le groupe laboratoire Prolians donc je peux le faire près de chez moiauparavant j'allais à l'hôpital....belle avancée
- Passez là en 100%
- J'ai vu dans les questions précédentes une réponse comme quoi le contrôle de la CRP était aussi fiable que la calprotectine hors ma CRP n'est jamais plus élevée que la moyenne même lors de grosses poussées.

A7

- Ce test est un examen simple et absolument indispensable. S'il avait été prescrit par mon médecin de ville dès le diagnostic, et lors des suspicions de rechute, il est évident que ces rechutes auraient été traitées beaucoup plus rapidement et que la maladie se serait beaucoup moins aggravée. En conséquence de quoi il est probable que je n'aurais pas eu besoin de passer à un médicament aussi cher et potentiellement dangereux que l'humira.
- Il faut que cela devienne remboursable car cela évite l'anesthésie générale et le régime sans résidus imposés par la coloscopie. Merci
- Examen non invasif, pouvant empêcher un passage hospitalier en ambulatoire pour une coloscopie dans certains cas.
- Il faut que cet examen « VITAL » soit remboursé en laboratoire en ville (à côté de chez moi). Pas pratique de porter l'échantillon car je n'ai pas d'hôpital à proximité. Cet examen permet de savoir précisément où en est l'inflammation.
- Ça serait bien que cet examen soit remboursé en ville, parce quand on fait cette nuit examen en milieu hospitalier, perso je ne reçois pas les résultats, il faut qu'on j'attende 6 mois avec le prochain rdv avec ma gastro. Alors que en ville en qq jours on a nos résultats, c plus rassurant. Merci
- Je ne fais pas cet examen en laboratoire car malheureusement il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale malgré mon ALD et il est facturé le jour même. Cet examen est onéreux. Alors qu'au laboratoire du centre hospitalier je n'avance aucun frais quel que soit l'examen prescrit.
- Cela rendrait la vie des patients un peu moins handicapante et compliquée de pouvoir effectuer ce prélèvement en laboratoires de villes.
- Il serait bien de faire rembourser cet examen par la CPAM quand l'hôpital est loin du domicile pour éviter à payer des sommes importantes et non-remboursées
- Trop loin de l'hôpital donc obligé d'aller au laboratoire payant
- Je n'ai qu'une partie de mon colon et qui est saine suite à une colectomie subtotal, mais le résultat de la calprotectine (répétée 2 fois) est peu élevé je suis un peu embrouillée...
- La calprotectine fécale est plus fiable que la CRP. J'ai fait une poussée et la crp était inférieure à 10 alors que la calprotectine était à plus de 2000.
- Il semblerait que cet examen soit fiable pour mesurer l'inflammation. Il évite de faire des examens invasifs lors d'une suspicion de rechute avec des symptômes inhabituels. (Pas de sang pas de glaires mais diarrhée sur une longue période.) il est moins coûteux qu'une hospitalisation d'une journée. Les médecins le prescrivent peu car il n'est pas remboursé.
- Ça devrait être remboursé

► Commentaires libres de relecture des rapports provisoires (AFA)

Souhaitez-vous apporter d'éventuels commentaires au rapport provisoire d'évaluation consacré à l'intérêt du dosage de calprotectine fécale en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques (questions Q1 d'évaluation) ?

C1

Réponse : voir petites erreurs

→ p.8 dans la note : *sujets <50 ans

→ p.23 ligne10 proportion

Sentiment général et positionnement à la lecture des rapports

- Nous aurions souhaité être associés à la note de cadrage en étant audités comme le furent les professionnels de santé. Nous vous aurions donné au préalable les attentes des patients plutôt que de vous les donner une fois les rapports d'évaluation quasiment faits. En effet, il n'est plus pensable à l'heure actuelle de ne pas intégrer les usagers dès le début et de contrebalancer les méta-analyses par des données de vraies vies et de mise en pratique. Cela nécessiterait bien évidemment une révision de la méthodologie.
- Nous avons un sentiment général de dossier d'évaluation à charge, alors que dans la vraie nous notons auprès des patients ET des professionnels de santé que le dosage de la calprotectine fonctionne bien dans la prise en charge avec un consensus globalement établi sur les seuils. Récemment en effet, la FMC gastro a organisé des post'U dédiés à la calprotectine avec une mise en pratique très claire : *quand et comment utiliser la calprotectine fécale dans les MICI ?* <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/quand-et-comment-utiliser-la-calprotectine-fecale-au-cours-des-mici/>
L'étude CALM, également, ayant elle-même répondu à la question de l'amélioration de la prise en charge d'un malade de MICI basée sur la calprotectine fécale.
Il n'y a pas suffisamment de prise en compte de la pratique, même si elle est tout à fait perfectible.
- Les patients ont souvent l'expérience de faux négatif de la CRP, bien plus que de faux négatifs de la calprotectine. A ce titre la calprotectine s'inscrit bien évidemment dans un cadre d'analyses dans lequel d'autres examens viennent compléter celle-ci, comme c'est déjà le cas pour la CRP. Le fait de vouloir analyser la calprotectine comme seul examen décisionnel est selon nous une erreur majeure.
- Sur l'acceptabilité de l'examen, on voit bien là encore que les données décrites ne s'attachent à des faits de vie réelle. Les obstacles sont très souvent matériels et organisationnels avant d'être psychologiques : matériel inadapté (pot trop petit) manque de discrétion dans les laboratoires, problème d'acheminement vers les centres hospitaliers qui prennent en charge le dosage : « je dois faire 1h de route pour ma Calprotectine au CHU qui me suit donc pas simple et une énergie dépensée alors que si c'était remboursé je ferais moins de route et donc mon énergie conservée qui m'est chère étant malade. » Ces obstacles peuvent être facilement levés.

Réponses formulées par l'association des patients souffrant de l'intestin irritable (APSSII)

► Informations générales (APSSII)

Coordonnées de l'association que vous représentez

IG1

Nom de l'association : Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII)

Adresse postale : Hôpital Avicenne – 125 rue de Stalingrad – 93000 Bobigny

Objet social : Informer sur le SII et lutter contre l'isolement des malades.

Présentation générale de votre association

IG2

Année de création : 2010

Principales activités : organisation d'actions visant à aider les malades, améliorer leur quotidien, leur prise en charge à travers des groupes de parole, des échanges, des conférences sur le SII.

Nombre de membres adhérents en 2019 : 778 au 26/06/19

Type d'agrément en 2019 (national ou régional) : aucun

Antériorité de cet agrément (année d'agrément initial) : -

Autre : reconnaissance d'intérêt général (rescrit fiscal)

Financement de votre association

IG3

Budget total pour 2019 : 43800 euros

Budget total pour 2018 : 66037 euros

Industriels impliqués par le dosage de calprotectine fécale et ayant contribué au financement de votre association au cours des 5 dernières années (nom, montant, année) : aucun depuis la création de l'association

Votre association contribue-t-elle au financement de la recherche clinique qui est consacrée au syndrome de l'intestin irritable (SII) ?

En cas de réponse positive, veuillez notamment préciser le montant global des financements annuels alloués par votre association ainsi que le type de recherche auquel vous contribuez.

IG4

Réponse : non, mais l'association finance sur son budget ses propres enquêtes en ligne sur les attentes des malades (2013), leur qualité de vie avec le SII... sur leur vie intime (en 2016), sur l'alimentation (2017), sur la vie professionnelle et scolaire (2019). Ces études, réalisées avec l'aide du comité scientifique, ont fait l'objet de présentations orales ou en poster au congrès français de gastroentérologie (JFHOD), européen (UEGW), et lors de la Journée nationale annuelle de l'association.

Votre association contribue-t-elle actuellement ou a-t-elle contribué au financement d'une étude de recherche menée en France et impliquant le dosage de calprotectine fécale ?

IG5

En cas de réponse positive, veuillez préciser le montant de ce financement, le(s) bénéficiaire(s), la période de recherche concernée, la finalité de cette recherche et l'éventuelle disponibilité de résultats rendus publics.

Réponse : non, jamais

► Pratiques en vigueur du dosage de calprotectine fécale (APSSII)

A votre connaissance, des enquêtes ont-elles été menées en France auprès des patients pour préciser les pratiques en vigueur de dosages de calprotectine fécale ? Veuillez le cas échéant décrire les résultats observés et indiquer si ces résultats ont été publiés (références à préciser).

A ma connaissance, il n'y en a aucune qui précise les pratiques en vigueur de dosages de calprotectine fécale.

P1

Enquête(s) consacrée(s) au volume annuel de dosages réalisés :

Enquête(s) consacrée(s) à la part de dosages réalisés hors des établissements de santé :

Enquête(s) consacrée(s) aux indications de ce dosage :

Enquête(s) consacrée(s) à l'acceptabilité de ce dosage :

Enquête(s) consacrée(s) à l'impact de ce dosage sur le volume d'endoscopies mises en œuvre :

Autres éléments éventuels de réponse :

A défaut éventuel d'enquêtes, votre association est-elle en mesure :

- **d'estimer le volume annuel de dosages de calprotectine fécale actuellement prescrits en France ? Non**
- **d'estimer la part de dosages de calprotectine fécale actuellement réalisés en ville hors des établissements de santé (actes non pris en charge) ? Non**
- **de recenser les principales circonstances de prescription de ce dosage auxquelles les patients sont confrontés ? Examen prescrit à certains malades ayant une forme sévère de SII avec diarrhée.**
- **d'estimer la part ou à défaut le nombre de patients dont le diagnostic initial de syndrome de l'intestin irritable (SII) s'est accompagné d'un dosage de calprotectine ? Non**

P2

Veillez svp le cas échéant détailler autant que possible votre raisonnement.

Estimation du volume annuel de dosages de calprotectine prescrits :

Estimation de la part des dosages non pris en charge :

Principales circonstances de prescription rencontrées :

% de diagnostic initial de SII accompagné d'un dosage de calprotectine : environ 10%

Autres éléments éventuels de réponse : ces 10% représentent dans le 1/3 de personnes ayant une forme avec diarrhée, les 20 à 25% de formes sévères soit environ 1 personne sur 12 (sous réserve de ressources suffisantes pour régler cet examen non pris en charge)

P3

Votre association est-elle en mesure de préciser si le dosage de calprotectine fécale est accessible aux patients sur l'ensemble du territoire français ?

Réponse : Oui, via tout laboratoire d'analyses, sous réserve de paiement.

P4 **Votre association est-elle en mesure d'estimer le reste à charge moyen qui incombe aux patients lors de dosage de calprotectine réalisé en ville hors d'un établissement de santé (acte non pris en charge par l'Assurance Maladie) ?**
Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

Réponse : oui, le reste à charge est de 100% puisque le test n'est pas pris en charge pour les malades du SII.

P5 **A votre connaissance, les patients rencontrent-ils actuellement des difficultés pratiques particulières de prélèvement fécal ?**

Réponse : A ma connaissance, non ils ne rencontrent pas de difficultés pratiques particulières, ils réalisent les tests prescrits.

P6 **Votre association est-elle en mesure d'estimer le délai moyen d'obtention pour les patients des résultats de dosages de calprotectine après acheminement de leur prélèvement fécal au laboratoire ?**

Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

Délai moyen pour les dosages réalisés en établissement de santé : selon les retours des malades, cela dépend de chaque établissement.

Délai moyen pour les dosages réalisés hors établissement de santé : d'une semaine à 10 jours en moyenne

P7 **A votre connaissance, est-il fréquemment demandé aux patients de répéter leur dosage de calprotectine en raison d'un résultat initial jugé douteux ?** *Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.*

A ma connaissance, non du fait que cet examen n'est pas remboursé. Le dosage est fait une fois mais n'est pas répété.

Fréquence estimée de répétition de dosages douteux :

Perception de cette contrainte :

Autres éléments de réponse : Si le résultat du dosage est anormal, d'autres examens sont prescrits (coloscopie...).

P8 **Disposez-vous de données vous permettant d'estimer quelle part des patients sont suivis en France pour leur SII par un généraliste, en « cabinet de ville » de gastro-entérologie ou en service hospitalier de gastro-entérologie ?**

Oui, l'association a fait une enquête en 2013 sur les attentes des malades et sur différents aspects de leur maladie dont voici les données ci-dessous :

Sur 222 participants, dont 53% de formes sévères, 33.6% de formes avec diarrhée et 38.2% avec alternance diarrhées/constipation, la part de patients suivis en 2013 était de 64.5%

Part de patients suivis par un généraliste : 38%

Part de patients suivis en cabinet de ville de gastro-entérologie : 57% (ville ou hôpital - non précisé dans notre enquête)

Part de patients suivis en service hospitalier de gastro-entérologie: pas de chiffre sur le rapport ville ou hôpital pour les spécialistes

Cette année aux JFHOD (2019) a été présentée une étude sur les consommations de soins au cours du SII avec les données de la sécurité sociale, qui présente ce type de donnée sur 30.000 malades (dans cette enquête figure le nombre de consultations avec les différents types de professionnels, les examens réalisés qui donnent lieu à remboursement, et les médicaments). CO.21 - Consommation de soins au cours du syndrome de l'intestin irritable en France : étude de cohorte sur 7 ans réalisée chez 30 000 patients avec le système national des données de santé

Extrait : « L'année précédant l'hospitalisation, 96% des patients atteints du SII, avaient vu leur médecin généraliste plus d'une fois et 84% trois fois ou plus, tandis que 78% avaient vu un gastro-entérologue. Néanmoins, au cours des cinq années précédant l'hospitalisation, 82% des patients avaient consulté un gastro-entérologue au moins une fois (16% trois fois ou plus), ces fréquences ont diminué au cours de l'année suivant l'hospitalisation, 19% des patients ayant eu au moins une visite (3% trois ou plus). Pour tous les spécialistes, y compris les gastro-entérologues, 37% des patients ont eu trois consultations ou plus l'année précédente et 28% l'année suivante. »

Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet des pratiques de dosage de calprotectine fécale en France ?

P9

Réponse : Compte tenu du fait que la calprotectine fécale fait partie des examens à réaliser pour poser un diagnostic, il semble anormal qu'une partie des souffrants soit remboursée, en cas de MICI, et l'autre non, en cas de SII notamment.

Votre association est-elle en mesure de préciser si le diagnostic initial de SII s'accompagne en pratique systématiquement d'un dosage de protéine C réactive sérique (dosage de CRP) ?

P10

Réponse : La majorité des malades a eu des examens biologiques notamment la numération formule sanguine et le dosage de la CRP. Il existe des données chiffrées sur une cohorte de 30.000 personnes (cf. étude citée en question P8) : « L'année précédant l'hospitalisation, 86% avaient eu au moins une NFS (25% trois fois ou plus), 65% un dosage de CRP (13%), 58% un dosage de TSH (7%) et 8% un test sérique de maladie cœliaque; l'année suivante ces taux étaient respectivement à 63% (17%), 44% (8%), 43% (5%) et 3% (0,3%). »

► **Informations dont disposent les patients au sujet du dosage de calprotectine fécale (APSSII)**

Les organismes professionnels de spécialités médicales concernées diffusent-ils à votre connaissance une information écrite spécifique aux patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

I1

Information diffusée (reproduction in extenso si possible) : « Dans les formes avec diarrhée, le dosage de calprotectine fécale (non remboursé) peut aider à discriminer entre maladie inflammatoire et SII (généralement normal en cas de SII, modérément élevé en cas de colite microscopique ou de maladie inflammatoire en rémission et plus élevé en cas de MICI en poussée. »

Moyen de diffusion utilisé (page Web, publication,...) : <https://www.apssii.org/colopathie/diagnostic.php>

Auteur(s) de cette information : Jean-Marc Sabaté, Pauline Jouët

A votre connaissance et dans un contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques, comment est justifié le recours à un dosage de calprotectine fécale auprès des patients ?

I2

Réponse : A ma connaissance, le dosage de la calprotectine fécale est proposé aux personnes ayant des diarrhées avec altération importante de la qualité de vie et une mauvaise réponse aux traitements classiques avant une coloscopie. A ce moment-là, un doute persiste et cet examen peut être proposé. Plus rarement chez des malades ayant déjà eu une coloscopie mais sans biopsies ou exploration de l'intestin grêle et avec doute sur une MICI, l'examen est proposé pour décider ou non de refaire des examens.

A votre connaissance, quelles informations sont transmises aux patients au sujet des diverses techniques de dosage de calprotectine qui sont actuellement utilisées en France dans les laboratoires de biologie médicale ?

I3

Réponse : A ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet des diverses techniques de dosage de calprotectine qui sont actuellement utilisées en France dans les laboratoires de biologie médicale

A votre connaissance, les patients sont-ils informés que persistent certaines interrogations dans la communauté médicale autour du ou des seuils d'interprétation de calprotectine à utiliser pour qualifier la concentration fécale mesurée de normale ou d'anormale ?

I4

Réponse : A ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet des interrogations dans la communauté médicale autour du ou des seuils d'interprétation de calprotectine à utiliser pour qualifier la concentration fécale mesurée de normale ou d'anormale

I5

La concentration mesurée de calprotectine fécale peut être jugée « normale » malgré la présence d'une pathologie digestive inflammatoire comme une MICI ; cette erreur est qualifiée de « faux négatif » de dosage de calprotectine.

Estimez-vous que les patients reçoivent actuellement en pratique une information suffisante leur précisant à la fois la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine ?

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet de la fréquence de survenue des « faux négatifs » de calprotectine :

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet des conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine :

Autres éléments de réponse :

A ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet de la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine

La concentration mesurée de calprotectine fécale peut être jugée « augmentée » malgré l'absence de pathologie digestive inflammatoire comme une MICI ; cette erreur est qualifiée de « faux positif » de dosage de calprotectine.

Estimez-vous que les patients reçoivent actuellement en pratique une information suffisante leur précisant à la fois la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine ?

I6 *Caractère suffisant de l'information transmise au sujet de la fréquence de survenue des « faux positifs » de calprotectine :*

Caractère suffisant de l'information transmise au sujet des conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine :

Autres éléments de réponse : A ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet de la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine

Selon les informations dont vous disposez, quelle est la fréquence attendue des « faux négatifs » de dosage de calprotectine ?

I7 *Réponse en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques : je ne sais pas*

Selon les informations dont vous disposez, quelle est la fréquence attendue des « faux positifs » de dosage de calprotectine ?

I8 *Réponse en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques : je ne sais pas*

I9 L'évaluation menée par la HAS a constaté que l'intérêt du dosage de calprotectine faisait l'objet de jugements différents entre pays. A titre d'exemple, l'agence équivalente de la HAS au Royaume-Uni (le NICE) a centré sa validation uniquement pour le diagnostic initial de troubles digestifs, sans parvenir à recommander un seuil unique d'interprétation de ce dosage ce qui pourrait exposer les patients à des règles de prise en charge inconstantes. L'assurance maladie en Belgique (INAMI) ne prend de son côté en charge ce dosage que pour le suivi de maladie de Crohn et à hauteur de deux dosages par an. L'agence homologue de la HAS en Australie (le MSAC) a quant à elle mené l'évaluation la plus récente et a considéré que ce dosage n'était pas validé quelle qu'en soit l'indication.

Votre association estime-t-elle que les patients sont informés que l'intérêt et la place du dosage de calprotectine font l'objet de jugements différents dans la

communauté internationale ? Comment perçoivent-ils cette diversité de jugements ?

Information transmise : A ma connaissance, les patients ne sont pas informés de l'existence des différentes perceptions

Perception des patients :

Votre association diffuse-t-elle une information écrite spécifique au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

Information diffusée (reproduction in extenso si possible) :

1- *l'association met à disposition sur son site internet www.apssii.org les Conseils de pratique pour le SII de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et notamment ce qui concerne le dosage de la CF : « Dans les formes avec diarrhée, le dosage de calprotectine fécale (non remboursé) peut aider à discriminer entre maladie inflammatoire et SII (généralement normal en cas de SII, modérément élevé en cas de colite microscopique ou de maladie inflammatoire en rémission et plus élevé en cas de MICI en poussée. »*

2- *De même, dans le portfolio en cours de réalisation dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique pour le SII, le dosage de la CF est cité dans les « examens utiles pour le diagnostic de SII » : « Le dosage de la calprotectine fécale (marqueur de lésions de la muqueuse du tube digestif) est réalisé dans un prélèvement de selles. Son dosage permet alors de mettre en évidence une éventuelle inflammation au niveau du tube digestif. L'intérêt de cette analyse, qui n'est pas remboursée (50 euros), est dans les formes avec diarrhées d'aider à faire la différence entre MICI où le dosage est élevé et SII, où il est en général normal. »*

I10

Moyen de diffusion utilisé (page Web, publication, ...) :

1- *Les Conseils de pratique de la SNFGE sont accessibles en suivant le lien sur la page suivante : <https://www.apssii.org/colopathie/diagnostic.php>*

2- *Le portfolio n'est pas encore en ligne mais sera disponible à terme sur le site internet www.apssii.org*

Auteur(s) de cette information :

1- *Jean-Marc Sabaté, Pauline Jouët*

2- *Travail collégial avec le Conseil d'Administration, le Comité Scientifique et un groupe bénévole.*

Source(s) utilisée(s) pour cette information :

1- *SNFGE*

2- *Données issues des enquêtes de l'association, du travail de membres du comité scientifique et de la réflexion de malades adhérents de notre association.*

Votre association est-elle fréquemment sollicitée par des patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

I11

Réponse globale : l'association est rarement sollicitée par des patients au sujet du dosage de calprotectine fécale.

Périmètre des sollicitations éventuelles reçues : forum (cf Q12)

Volume annuel de questions reçues (et si possible volume total et annuel de questions directes traitées par votre association) :

Evolution éventuelle constatée dans le temps de ces questions :

Autres éléments de réponse :

Pouvez-vous préciser le périmètre et la part des discussions qui sont consacrées sur le forum internet de votre association au dosage de calprotectine fécale ?

I12

Périmètre des discussions consacrées au dosage de calprotectine : 10 échanges

Part des discussions consacrées à ce dosage sur l'ensemble des discussions recensées par votre forum : 10 messages sur 5695 (au 21/06/19)

Nombre de vues de ces discussions (et si possible nombre total de vues de l'ensemble des discussions présentées sur le forum) : de 48 à 515 vues et au total 1013 vues pour les 10 messages.

Autres éléments de réponse :

Votre association estime-t-elle qu'il est nécessaire de renforcer l'information actuellement transmise aux patients au sujet du dosage de calprotectine fécale ?

I13

Réponse globale : oui, d'ailleurs cette information fait partie du programme d'éducation thérapeutique en cours de rédaction.

Nature de l'information à renforcer (à justifier) : indication potentielle chez les souffrants

Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet de l'information des patients concernant le dosage de calprotectine fécale ?

I14

Réponse : L'association, qui sait que le reste à charge pour les malades est fréquent que cela soit pour les traitements ou même certains examens, n'incite pas à la réalisation de tests non remboursés (idem pour les tests d'allergies alimentaires).

► Attentes des patients ciblant le dosage de calprotectine fécale (APSSII)

Votre association serait-elle en mesure de préciser la principale attente des patients au cours du diagnostic initial de SII ?

A1

Réponse : cette question ne semble pas claire. S'agit-il de savoir quelle est la principale attente des patients au cours du diagnostic de SII ou concernant uniquement le test de CF ? Concernant le diagnostic initial, les malades aimeraient qu'il soit rapidement réalisé et fiable avec mention du diagnostic. Il n'est pas rare qu'après des examens réalisés et y compris la coloscopie, les patients reçoivent le message suivant « vous n'avez rien » sans même mentionner le diagnostic de SII.

Votre association serait-elle en mesure de préciser l'intérêt principal que les patients attendent du dosage de calprotectine fécale en contexte de diagnostic initial de leur SII ?

A2

Réponse : L'intérêt serait d'établir un diagnostic plus formel et rapide de SII sans avoir besoin de réaliser une coloscopie sous anesthésie générale et nécessitant une préparation colique désagréable.

Un résultat faussement négatif de calprotectine pourrait être source de retard au diagnostic de pathologies inflammatoires, « d'errance diagnostique » impliquant la nécessité éventuelle de répéter certains examens ; elle pourrait également être source de report de prise en charge thérapeutique adaptée (affirmations issues notamment des positions prises par les organismes professionnels préalablement consultés).

A3

Votre association serait-elle en mesure de préciser la proportion maximale de « faux négatifs » de calprotectine qui lui paraîtrait acceptable en pratique ?

Veillez svp justifier votre réponse qu'elle soit positive ou négative.

Réponse en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques : Cette question n'est, me semble-t-il, pas du ressort exclusif des malades, mais à discuter avec des médecins spécialistes et sociétés savantes (en cas de prise en charge du test).

Un résultat faussement positif de calprotectine pourrait être source de prescriptions non pertinentes d'examens complémentaires comme l'endoscopie digestive (risque pour les sujets de moins de 50 ans de perforation ou d'hémorragie estimé à 1/1000 voire 1/10000 par les organismes professionnels consultés) ; ce résultat faussement positif pourrait également motiver des prises en charge thérapeutiques non pertinentes dans des proportions et avec des conséquences qui ne semblent pas établies à ce stade de connaissance.

A4

Votre association serait-elle en mesure de préciser la proportion maximale de « faux positifs » de calprotectine qui lui paraîtrait acceptable en pratique ?

Veillez svp justifier votre réponse qu'elle soit positive ou négative.

Réponse en contexte de diagnostic initial de troubles digestifs chroniques : Cette question n'est, me semble-t-il, pas du ressort exclusif des malades, mais à discuter avec des médecins spécialistes et sociétés savantes (en cas de prise en charge du test).

Votre association souhaite-t-elle émettre d'autres commentaires au sujet des attentes des patients concernant la mise en œuvre, l'interprétation ou l'impact sur la prise en charge de la maladie du dosage de calprotectine fécale ?

A5

Réponse concernant la mise en œuvre du dosage : Je ne suis pas sûre que la CF ait les mêmes conséquences si elle est demandée par un médecin généraliste ou spécialiste gastroentérologue. Cela dépend si les malades ont eu une coloscopie sans aller dans l'intestin grêle (sans biopsie), comment ils réagissent aux traitements classiques, et s'ils ont des symptômes importants même après la réalisation d'une coloscopie dont les résultats sont normaux. Cependant toutes ces considérations n'ont vraiment d'intérêt que si le test est remboursé.

Réponse concernant l'interprétation du dosage :

Réponse concernant l'impact sur la prise en charge :

Autre élément éventuel de réponse :

► Commentaires libres de relecture des rapports provisoires (APSSII)

Souhaitez-vous apporter d'éventuels commentaires au rapport provisoire d'évaluation consacré à l'intérêt du dosage de calprotectine fécale en contexte de diagnostic initial (« étiologique ») de troubles digestifs chroniques (questions Q1 d'évaluation) ?

Réponse : L'APSSII n'est concernée que par la question de l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale pour le diagnostic étiologique de problème digestif chronique des sujets de moins de 50 ans.

Les questions techniques sur la validité du test pour diminuer le nombre de coloscopie ne concerne pas au premier rang l'APSSII.

Il existe des données de l'association sur le nombre de patients membres de l'association ayant réalisé une coloscopie dans des formes avec diarrhée et dans les autres formes.

C1

Concernant le point 32 (page 27) sur l'acceptabilité et l'impact organisationnel, on peut dire que l'acceptabilité est bonne car les patients sont en attente d'un diagnostic qui permettrait de mettre en route un traitement adapté. L'association n'a pas connaissance de refus de réaliser des examens de selles quand ils sont proposés par les médecins. L'acceptabilité est par contre bien sûr liée au coût qui pour l'instant est pris en charge uniquement par les patients, ce test valant entre 50 et 60 euros.

Une étude sur l'acceptabilité pourrait être réalisée par l'association si un remboursement de ce test est envisagé pour les patients.

Données disponibles éventuellement pour affiner les chiffres de la réalisation des examens de patients avec syndrome de l'intestin irritable :

Cohorte SECSII à laquelle est associée l'association, données issues des enquêtes de l'APSSII, Étude de la CNAMTS

Concernant la note de cadrage, la partie sur le SII (page 20) est peu développée. La prévalence du SII est entre 5 et 10% (Etudes de la cohorte Nutrinet). La partie concernant les traitements est discutable (il est mentionné une association fréquente en 1^{ère} intention de prise d'antidépresseur et antispasmodiques ensemble) et il n'y a pas de mention des traitements alternatifs efficaces comme l'hypnose. Pour plus d'informations, des chiffres issus des enquêtes de l'association sont disponibles ainsi que ceux de l'étude de la CNAMTS.

Annexe 12. Intérêt diagnostique de la calprotectine en population pédiatrique (Qa) : liste et motifs de non inclusion des publications examinées in extenso

► Revues systématiques et méta-analyses examinées in extenso (n=9 ; tableau 18)

1. **Holtman et al. (2017) (123)** : recherche bibliographique caduque.
2. **Holtman et al. (2016) (122)** : recherche bibliographique caduque.
3. **Degraeuwe et al. (2015) (121)** : recherche bibliographique caduque.
4. **Henderson et al. (2014) (120)** : recherche bibliographique caduque.
5. **Kostakis et al. (2013) (206)** : revue systématique caduque (10/2011) sans méta-analyse (ayant notamment inclus des séries de cas n'ayant retenu que des sujets "malades" ne permettant pas d'estimer la spécificité du dosage de calprotectine).
6. **Waugh et al. (2013) (31)** : recherche bibliographique caduque.
7. **van Rheenen et al. (2010) (29)** : méta-analyse s'appuyant sur une recherche bibliographique caduque.
8. **Gisbert et al. (2009) (142)** : revue systématique caduque (09/2007) sans méthode de sélection rapportée.
9. **von Roon et al. (2007) (28)** : méta-analyse s'appuyant sur une recherche bibliographique caduque.

Tableau 18. Essais diagnostiques pédiatriques inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport (1/2).

			von Roon <i>et al.</i>	van Rheezen <i>et al.</i>	Waugh <i>et al.</i>	Henderson <i>et al.</i>
			(28)	(29)	(31)	(120)
			2007	2010	2013	2014
			03/2006*	10/2009*	03/2013*	05/2012*
Ashorn <i>et al.</i>	2009	(125)	-	✓	✓	✓
Bonnin <i>et al.</i>	2007	(207)	-	-	✓	✓
Bremner <i>et al.</i>	2005	(208)	✓	-	-	-
Bunn <i>et al.</i>	2001	(209)	✓	-	-	-
Bunn <i>et al.</i>	2001	(210)	✓	✓	-	-
Canani <i>et al.</i>	2004	(211)	✓	-	-	-
Canani <i>et al.</i>	2006	(127)	✓	✓	✓	✓
Carrocio <i>et al.</i>	2003	(47)	✓	-	✓	-
Diamanti <i>et al.</i>	2010	(124)	-	-	✓	✓
Fagerberg <i>et al.</i>	2005	(128)	✓	✓	✓	✓
Henderson <i>et al.</i>	2012	(212)	-	-	✓	✓
Holtman <i>et al.</i>	2016	(213)	-	-	-	-
Kolho <i>et al.</i>	2006	(214)	-	✓	-	-
Leach <i>et al.</i>	2007	(215)	-	-	-	-
Minar <i>et al.</i>	2014	(216)	-	-	-	-
Olafsdottir <i>et al.</i>	2002	(217)	✓	-	-	-
Perminow <i>et al.</i>	2009	(218)	-	✓	-	✓
Sidler <i>et al.</i>	2008	(126)	-	✓	✓	✓
Tsampalieros <i>et al.</i>	2011	(219)	-	-	-	-
van de Vijver <i>et al.</i>	2012	(220)	-	-	✓	-

* : fin de période de recherche bibliographique

Tableau 18 (suite). Essais diagnostiques pédiatriques inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport (2/2).

			Degraeuwe <i>et al.</i>	Holtman <i>et al.</i>	Holtman <i>et al.</i>
			(121)	(122)	(123)
			2015	2016	2017
			04/2012*	09/2014*	09/2016*
Ashorn <i>et al.</i>	2009	(125)	✓	✓	-
Bonnin <i>et al.</i>	2007	(207)	-	✓	-
Bremner <i>et al.</i>	2005	(208)	-	-	-
Bunn <i>et al.</i>	2001	(209)	-	-	-
Bunn <i>et al.</i>	2001	(210)	-	-	-
Canani <i>et al.</i>	2004	(211)	-	-	-
Canani <i>et al.</i>	2006	(127)	✓	✓	-
Carrocio <i>et al.</i>	2003	(47)	-	-	-
Diamanti <i>et al.</i>	2010	(124)	✓	✓	-
Fagerberg <i>et al.</i>	2005	(128)	✓	✓	✓
Henderson <i>et al.</i>	2012	(212)	✓	✓	✓
Holtman <i>et al.</i>	2016	(213)	-	-	✓
Kolho <i>et al.</i>	2006	(214)	✓	-	-
Leach <i>et al.</i>	2007	(215)	-	-	✓
Minar <i>et al.</i>	2014	(216)	-	✓	-
Olafsdottir <i>et al.</i>	2002	(217)	-	-	-
Perminow <i>et al.</i>	2009	(218)	✓	✓	✓
Sidler <i>et al.</i>	2008	(126)	✓	✓	✓
Tsampalieros <i>et al.</i>	2011	(219)	-	-	✓
van de Vijver <i>et al.</i>	2012	(220)	✓	✓	✓

* : fin de période de recherche bibliographique

► Publications originales examinés *in extenso*

1. **Daniluk et al. (2018) (221)** : analyse rétrospective de sujets présentant des pathologies organiques connues.
2. **Singh et al. (2018) (222)** : analyse rétrospective d'un sous-groupe de sujets ayant fait l'objet d'une exploration endoscopique pour douleurs abdominales et dont seulement la moitié des sujets recensés ont fait l'objet d'un dosage de calprotectine.
3. **Akobeng et al. (2018) (223)** : publication générale ne présentant pas de résultats originaux d'essai diagnostique.
4. **Heida et al. (2018) (224)** : essai diagnostique ne recourant à aucun contrôle endoscopique de référence pour 52 % des sujets auprès desquels les sensibilités et spécificités de calprotectine ont été estimées (cette proportion fait l'objet de présentations discordantes au sein de la publication originale (texte et diagramme de sélection divergents)).
5. **Lozoya Angulo et al. (2017) (225)** : estimations exploratoires des performances diagnostiques de calprotectine selon des seuils et classements non fixés avant essai, amalgamant sans distinction des sujets adultes et pédiatriques.
6. **Heida et al. (2016) (141)** : étude rétrospective n'estimant pas les performances diagnostiques de calprotectine.
7. **Holtman et al. (2016) (213, 226-228)** : essai n'ayant recouru à aucun contrôle endoscopique de référence pour 87 % des sujets auprès desquels les sensibilité/spécificité de calprotectine ont été estimées ; le diagnostic de MICI a été écarté sur la base de convictions cliniques émises y compris en présence de signes d'alarme (seulement 1/3 des 68 sujets présentant au moins un signe d'alarme ont fait l'objet d'une endoscopie).
8. **Olafsdottir et al. (2016) (229)** : essai rétrospectif ; près de 25 % des sujets inclus n'ont pas fait l'objet de résultat de dosage de calprotectine ; les auteurs n'estiment pas les performances de calprotectine mais comparent les concentrations médianes observées par diagnostic.
9. **Pieczkarski et al. (2016) (230)** : étude prospective ayant exclu les sujets présentant une diarrhée chronique ; n'ayant pas recouru systématiquement à l'endoscopie ; ayant inclus un groupe "contrôle" de sujets "sains" asymptomatiques ; n'ayant pas fixé a priori le seuil principal d'interprétation du dosage de calprotectine ; n'explicitant pas le type de classement opéré pour estimer les sensibilité/spécificité de calprotectine ; ne rapportant aucune donnée permettant de reconstituer les tableaux de contingence 2x2 estimant les sensibilité/spécificité de calprotectine.
10. **Krzesiek et al. (2015) (231)** : étude dont le schéma n'est pas caractérisé ; ne décrivant pas son processus de sélection des patients ; sans évocation de recours à l'endoscopie digestive ; évoquant la constitution d'un groupe contrôle sans détailler les caractères médicaux des sujets qui l'ont composé ; ne rapportant pas d'estimation des performances diagnostiques de calprotectine fécale.
11. **Minar et al. (2014) (216)** : seuls 60 % des sujets d'un des sous-groupes de l'étude a fait l'objet d'un dosage de calprotectine prescrit en fonction de critères non codifiés (« ...stool samples to determine fecal calprotectin levels... were collected at the discretion of the primary gastroenterologist ») ; une part des sujets concernés présentait une MICI déjà diagnostiquée avant essai ; les auteurs n'ont pas fixé a priori de seuil de positivité à appliquer.
12. **van de Vijver et al. (2012) (220)** : essai n'ayant pas protocolisé le processus de diagnostic mis en œuvre auprès des sujets inclus ; au final, 42 % des sujets inclus n'ont fait l'objet d'aucune endoscopie digestive, les motivations de mise en œuvre de cet examen de référence auprès des autres sujets n'étant pas justifiées ; les auteurs consentent au final à juger que le suivi clinique court mis en œuvre aboutit à une suspicion clinique et non à un diagnostic définitif ("patients...were believed not to have IBD" ; "uncertainty remains about the correct diagnosis in some patients") ; ces auteurs qualifient au-delà directement la validité des estimations présentées de "compromise" ("the validity of a ... study like ours is also compromised").
13. **Henderson et al. (2012) (212)** : essai rétrospectif ayant sélectionné 4,6 % de l'ensemble des dosages de calprotectine recensés sur la période d'intérêt, cette sélection ayant été conduite selon des critères n'explicitant pas les conditions de référent dans le centre tertiaire des auteurs pour que le dosage de calprotectine concerné soit pris en compte (le profil clinique et d'activité des MICI incluses n'est pas décrit ; la moitié des sujets retenus présentaient une concentration de calprotectine très élevée, supérieure à 1265 µg/g, et un dosage de protéine C réactive augmenté (profil clinique éloigné de celui ciblé par les demandeurs

de cette évaluation) ; les examens réalisés n'ont pas été interprétés en insu les uns des autres, les auteurs ayant également souligné qu'ils ne pouvaient pas garantir que la décision de recours à une endoscopie ait pu être indépendante des résultats de calprotectine.

14. **Tsampalieros et al. (2011) (219)** : le statut clinique des sujets était établi avant inclusion ; cette publication ne rapporte pas de résultat de dosage de calprotectine.
15. **Perminow et al. (2009) (218)** : étude épidémiologique n'ayant pas eu pour objectif d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de calprotectine fécale et n'ayant publié aucune estimation de la sorte ; modalités techniques du dosage de calprotectine non précisées.
16. **Bonnin et al. (2007) (207)** : étude rétrospective ne décrivant pas son processus de sélection des patients ; ne précisant pas le profil clinique précis des sujets regroupés ; ne certifiant pas la mise en œuvre systématique d'endoscopies digestives.
17. **Leach et al. (2007) (215)** : la concentration de calprotectine a été uniquement mesurée sur sérum et sur culture de biopsie digestive.
18. **Kolho et al. (2006) (214)** : étude de schéma non défini n'ayant pas inclus que des sujets de statut clinique inconnu (motif d'exclusion de la méta-analyse de Henderson et al. (120) après consultation de Kolho et al. et avec leur accord) ; étude ne décrivant pas son processus de sélection des patients ; ne précisant pas le profil clinique précis des sujets regroupés ; ne faisant pas état d'un choix a priori d'un seuil de positivité du dosage de calprotectine.
19. **Bremner et al. (2005) (208)** : le statut clinique de près des ¾ des sujets présentant une MICI était établi avant essai (une même proportion était placée sous traitement immunosuppresseur avant dosage de calprotectine) ; le statut des sujets sans MICI a été également établi avant essai selon des modalités non définies (recours à l'endoscopie ?).
20. **Canani et al. (2004) (211)** : statut clinique des sujets testés établi avant inclusion (mélange de sujets "sains" et de sujets présentant diverses pathologies organiques déjà diagnostiquées) (31) ; recours non systématique à l'endoscopie ; seuil d'interprétation du dosage de calprotectine fixé a posteriori à partir des résultats observés.
21. **Carroccio et al. (2003) (47)** : diagnostic clinique établi sans recours systématique à une exploration endoscopique (coloscopie conditionnée chez les sujets de moins de 18 ans à la détection d'un saignement occulte et/ou à une anomalie d'un marqueur sanguin d'inflammation).
22. **Olafsdottir et al. (2002) (217)** : le statut clinique d'une partie des sujets testés était connu avant inclusion ; une minorité des sujets inclus pour exploration de douleur abdominale chronique a fait l'objet d'exploration endoscopique (i.e., 2/19).
23. **Bunn et al. (2001) (209)** : statut clinique des sujets testés connu à l'inclusion (mélange de sujets "sains" et de sujets présentant une MICI déjà diagnostiquée).
24. **Bunn et al. (2001) (210)** : motifs cliniques d'inclusion non précisés, une majorité des sujets explorés par endoscopie (13/22) étant "sous traitement" immunosuppresseurs variés (statut clinique donc pour partie connu à l'inclusion) ; 21 % des sujets explorés par endoscopie (6/28) ont été exclus en raison de la localisation grêlique de leur maladie de Crohn ("This was because colonoscopy does not assess small bowel disease and is, therefore, not a measure for such disease").

Annexe 13. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population pédiatrique (Qa)

► Méthode d'évaluation

Conformément aux orientations prises lors du cadrage de ce sujet (1), les **risques de biais** des études sélectionnées ont été évalués en adaptant la grille²³² du QUADAS 2 aux spécificités de l'évaluation du dosage de calprotectine (tableau 10, p73-74). Les risques de biais associés à chacun des questionnements prévus par cette grille ont été qualifiés de faibles, incertains ou élevés. Une étude a été au final jugée à risque incertain ou élevé de biais si l'un au moins des domaines de questionnement prévu par la grille du QUADAS 2 était lui-même associé à un risque incertain ou élevé de biais²³³.

► Analyse synthétique des risques de biais associés aux essais sélectionnés

Cf. tableau 19 présenté en page suivante.

²³² QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*.

²³³ La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

Tableau 19. Risques de biais associés aux essais diagnostiques menés en population pédiatrique (QUADAS 2).

		DOMAINE 1			DOMAINE 2			DOMAINE 3			DOMAINE 4		
		risque de biais associée à la procédure de sélection des patients			risque de biais associé au test à évaluer « <i>calprotectine fécale</i> »			risque de biais associé au test de référence « <i>coloscopie optique</i> »			risque de biais associé à la procédure de vérification		
		<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé
Diamanti <i>et al.</i>	(124)	✓				?		✓			✓		
Ashorn <i>et al.</i>	(125)			✗		?			?			?	
Sidler <i>et al.</i>	(126)	✓				?			?		✓		
Canani <i>et al.</i>	(127)		?			?			?		✓		
Fagerberg <i>et al.</i>	(128)		?		✓			✓			✓		

Annexe 14. Transposabilité médicale et technique des essais diagnostiques menés en population pédiatrique (Qa)

Tableau 20 Critères d'inclusion mentionnés par les essais analysés

Tableau 21 Caractères épidémio-clinique des sujets inclus dans les essais analysés

Tableau 22 Diagnostics finaux mentionnés dans les essais analysés

Tableau 23 Caractéristiques techniques des dosages de calprotectine décrites dans les essais analysés

Tableau 24 Modalités des explorations endoscopiques de référence décrites dans les essais analysés

Tableau 20. Critères d'inclusion mentionnés par les essais pédiatriques analysés.

	Diamanti <i>et al.</i> (124) Italie	Sidler <i>et al.</i> (126) Australie	Canani <i>et al.</i> (127) Italie	Fagerberg <i>et al.</i> (128) Suède
CRITERES D'INCLUSION MENTIONNES				
Critères d'âge	nr	2-18 ans	nr	6-17 ans
Contexte clinique d'inclusion				
<i>formulation principale</i>	"patients suspects de MICI"	"évaluation d'une suspicion de MICI"	"enfants présentant une suspicion de MICI"	" détecter une inflammation colorectale "
<i>douleur abdominale</i>	"récurrente" (durée : nr)	> 1 mois	nr	nr
<i>troubles du transit</i>	Oui (nature des troubles : nr)	Diarrhée (> 1 mois)	nr	nr
<i>signes clinique d'alarme admis</i>	Inclusion si ≥ 1 signe d'alarme (tout type)	Rectorragie	nr	nr
<i>signes clinique d'alarme exclus</i>	Aucun	nr	Rectorragie ; masse ; lésion périanale	nr
Marqueur sanguin anormal admis à l'inclusion	Oui	nr	nr	Oui
CRITERES D'EXCLUSION MENTIONNES				
Gastro-entérite infectieuse (culture,...)	-	Oui	-	Oui
Traitements pharmacologiques exclus	Corticoïdes	AINS, corticoïdes, antibiotiques pris au cours des deux dernières semaines	-	-
Affection inflammatoire extra-digestive connue	-	-	-	Oui

nr : non renseigné

Tableau 21. Caractères épidémiologique des sujets inclus dans les essais pédiatriques analysés.

	Diamanti <i>et al.</i> (124)	Sidler <i>et al.</i> (126)	Canani <i>et al.</i> (127)	Fagerberg <i>et al.</i> (128)
Effectif inclus (n=)	197	61	45	36
Age (moyen/médian/étendue ; en années)	- / - / 1 à 18	11,1 / - / 2,2 à 16	- / 11 à 14,5 / -	- / - / 6,5 à 17,8
Sexe masculin (%)	55	59	75	47
Douleur abdominale (%)	nr	62	nr	78
Diarrhée (%)	nr	nr	nr	80
Rectorragie (%)	nr	nr	nr	69
Diarrhée ou rectorragie (%)	nr	44	nr	nr
Retard staturo-pondéral (%)	nr	44	nr	nr
Dosage anormal de protéine C réactive (%)	nr	nr	33	23

nr : non renseigné

% exprimés en fonction de l'effectif de sujets analysés.

Tableau 22. Diagnostics finaux mentionnés dans les essais pédiatriques analysés.

	Diamanti <i>et al.</i> (124)	Sidler <i>et al.</i> (126)	Canani <i>et al.</i> (127)	Fagerberg <i>et al.</i> (128)
MICI	59 %	51 %	60%	55 %
<i>maladie de Crohn</i>	25 %	49 %	38%	28 %
<i>rectocolite hémorragique</i>	34 %	1,6 %	22 %	19%
<i>forme indéterminée</i>	-	-	-	8 %
TROUBLES FONCTIONNELS	14 %*	23 %	18%	14 %
AUTRES	27 %	26 %	22 %	31 %
<i>reflux œsophagien</i>	-	10 %	-	-
<i>ulcère duodéal</i>	-	1,6 %	-	-
<i>gastrite à Helicobacter</i>	-	1,6 %	-	-
<i>entérocolite infectieuse</i>	-	-	9%	3 %
<i>maladie cœliaque</i>	-	-	4%	-
<i>atteintes gastro-intestinales à éosinophiles</i>	-	5 %	4%	-
<i>autre allergie alimentaire (ou forme non précisée)</i>	-	-	2 %	11 %
<i>"colite non spécifique et hyperplasie lymphoïde bénigne"</i>	27 %	-	-	-
<i>polypose juvénile</i>	-	3 %	-	3 %
<i>"rectite non spécifique"</i>	-	-	-	3 %
<i>fistule périanale (sans MICI)</i>	-	1,6 %	-	-
<i>processus inflammatoire systémique</i>	-	1,6 %	-	-
<i>fièvre méditerranéenne familiale</i>	-	-	2 %	-
<i>anémie ferriprive</i>	-	1,6 %	-	3 %
<i>diagnostic non précisé</i>	-	-	-	8 %**

% exprimés en fonction de l'effectif de sujets analysés

* : les auteurs parlent de « muqueuse normale » à l'endoscopie

** : « amélioration spontanée »

Tableau 23. Caractéristiques techniques des dosages de calprotectine décrites dans les essais pédiatriques analysés.

	Diamanti et al. (124)	Sidler et al. (126)	Canani et al. (127)	Fagerberg et al. (128)
Effectif analysé (n=)	197	61	45	36
Conditions de prélèvement	nr	stérile au domicile	nr	nr
Température d'acheminement (°C)	nr	-20	nr	nr
Délai d'acheminement (jours)	nr	nr	nr	nr
Température de conservation (°C)	-20	-80	-20	-20
Technique de dosage utilisée	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
Test utilisé	<i>Calprest[®], Eurospital</i>	<i>PhiCa[®], Nycomed</i>	<i>Calprest[®], Eurospital</i>	<i>Calprest[®], Eurospital</i>
Gamme de concentrations mesurables (µg/g)	nr	nr	nr	nr
Méthode d'extraction des protéines fécales	nr	pesée	nr	pesée
Seuil de positivité prévu au protocole (µg/g)	100	50** ?	95,3** ?	50
Zone grise prévue au protocole (µg/g)	-	-	-	-
Seuil exploratoire de positivité (µg/g)	160	200 ?	-	-
Zone grise exploratoire utilisée (µg/g)	-	-	-	-
% échec technique	nr	nr	nr	nr

nr : non renseigné

* : les auteurs ont effectué la moyenne des deux concentrations mesurées, sans autre précision fournie

** : les informations présentées dans la publication ne permettent pas de certifier que ce seuil a été choisi avant le début des inclusions.

Tableau 24. Modalités des explorations endoscopiques de référence décrites dans les essais pédiatriques analysés.

	Diamanti <i>et al.</i> (124)	Sidler <i>et al.</i> (126)	Canani <i>et al.</i> (127)	Fagerberg <i>et al.</i> (128)
Effectif analysé (n=)	197	61	45	36
Exploration basse prévue *	iléocoloscopie	iléocoloscopie	endoscopie avec biopsies	coloscopie
% iléo-coloscopie effective **	nr	100 %	-	78 %
Exploration haute prévue *	-	FOGD	-	-
% exploration haute effective **	-	100 %	-	-
% endoscopie incomplète	nr	nr	nr	5 % (exclus)
Type de préparation colique mise en œuvre	nr	nr	nr	nr
Score de qualité de préparation	nr	nr	nr	nr
Réalisation sous anesthésie générale	oui	nr	nr	oui
Qualification du/des opérateur(s)	" <i>experienced pediatric endoscopists</i> "	" <i>experienced pediatric gastroenterologists</i> "	nr	" <i>experienced pediatric endoscopists</i> "
Nombre de sites de biopsie prévus *	6	nr	nr	9
Nombre de biopsies par site prévu *	2	" <i>multiple</i> "	nr	" <i>multiple</i> "
Nombre médian de sites effectifs de biopsie **	nr	nr	nr	9 (3-11)
Nombre médian de biopsies réalisées **	nr	nr	nr	nr
Score d'activité endoscopique	nr	nr	nr	nr
Exploration anatomique complémentaire	-	Transit baryté du grêle	" <i>radiographic evaluation</i> "	-

nr : non renseigné

* : informations présentées dans la partie méthode de la publication

** : informations présentées dans la partie résultats de la publication.

Annexe 15. Audition complémentaire d'expert par le Collège de la HAS

A l'issue de ce travail, lors de la phase de validation par le Collège de la HAS, il est apparu que l'analyse critique de la littérature, dont la grande qualité a été soulignée par le Collège, était en opposition avec la position des professionnels de santé, et du CNP HGE en particulier. Afin de mieux comprendre cette divergence, voire de trouver un consensus, le Collège a souhaité auditionner deux experts gastro-entérologues hyper spécialistes du traitement des MICI et du dosage de la calprotectine fécale et dépourvu de conflit d'intérêt.

Le CNP HGE a donc été sollicité par la HAD afin que celui-ci propose des experts correspondant au profil demandé par le Collège. A l'issue du processus de validation des déclarations publiques d'intérêts, deux experts ont été retenus : le Pr Bouguen (PU-PH au CHU de Rennes) et le Dr Aygalenq (gastroentérologue libéral exerçant en clinique à Grasse). Ces deux experts ont donc été auditionnés par le Collège le 26 mars 2020.

Lors de l'audition, les experts ont apporté les éléments suivants :

Il existe clairement une divergence entre la pratique clinique et les études publiées concernant l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale. Même les recommandations professionnelles sont peu explicites même si la plus récente mentionne ce dosage (2017, recommandations de l'ECCO en 2019).

L'intérêt du dosage par la calprotectine fécale réside dans le fait que la CRP est un mauvais marqueur biologique pour l'inflammation intestinale. La CRP ne s'élève pas lors de la RCH et ne s'élève que dans 60 à 70% des cas dans la maladie de Crohn, soit 30 à 40% de faux négatifs (FN).

Le dosage de la calprotectine fécale permet de réduire les endoscopies diagnostiques inutiles. Au CHU de Rennes depuis l'introduction du dosage de la calprotectine fécale en 2015, le nombre de dosages a augmenté au fil des ans (500 en 2016, 690 en 2017, 960 en 2018), alors que la proportion d'endoscopies diagnostiques réalisée chez ces patients est passée de 50% à 6%. L'exemple du CHU de Rennes ne peut être extrapolé car il n'y a actuellement pas de données nationales disponibles concernant la diminution des endoscopies diagnostiques induite par le recours au dosage de la calprotectine fécale.

Concernant l'approche clinique, les experts se sont montrés en accord avec l'indication formulée par la HAS (patients symptomatiques sans signes d'alarme, permettant de discriminer vis-à-vis du syndrome de l'intestin irritable (SII). Le recours au dosage de la calprotectine fécale à visée diagnostique est plus fréquemment réalisé en ville qu'à l'hôpital (ce dernier étant plutôt concerné par le suivi des patients), mais est freiné par l'absence de remboursement.

Lors du diagnostic, les endoscopies sont réalisées uniquement pour exclure des SII. La disponibilité d'un outil non invasif serait intéressante tant sur le plan clinique que sur le plan médico-économique. Toutefois, les experts s'accordent sur le fait que la littérature comporte aujourd'hui de nombreux manques mais souligne par ailleurs que les protocoles d'études actuellement publiés intègrent tous le dosage de la calprotectine fécale.

Les experts soulignent l'excellente VPN de 97% rapportée par la méta-analyse historique de Van Reenen et al., VPN jugée tout à fait satisfaisante pour éviter les coloscopies diagnostiques. Les experts ont considéré que la VPN est excellente aux valeurs basses et la VPP excellente au voisinage de la valeur seuil. En revanche, peu d'intérêt du dosage de la calprotectine fécale au niveau de la zone grise.

La perception rapportée par les patients est d'être rassurés par le dosage de la calprotectine fécale qu'ils sont prêts à payer.

La méthode de dosage est considérée comme fiable : les prélèvements de selles sont fiables dans le temps, avec des circuits d'envoi des prélèvements à des laboratoires de références en coproculture. Il existe des kit ELISA automatisée (Bühlmann, Diasorin) et des ABAC des biochimistes. Il existe pourtant une variabilité importante d'un kit à un autre. Exemple, pour un même prélèvement les valeurs observés avec le kit de Bühlmann sont le double de celles obtenues avec le kit de Diasorin. L'interprétation peut donc être différentes si le résultats est 50 ou 100 µg/mg. Il est donc nécessaire de reproduire le test si nécessaire et de toujours utiliser le même kit de dosage.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Protocole d'évaluation des indications et des conditions de réalisme du dosage de calprotectine fécale pour le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/cadrage_t443_calprotectine.pdf
2. Desbene C, Gaillard O, Kapel N. Immunoanalytical characteristics of fecal calprotectin. *Ann Biol Clin* 2016;74(6):725-34.
3. Roblin X, Cavaille A, Claval L, Paul S. Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI. *Presse Méd* 2014;43(1):66-73.
4. Chaabouni T, Manceau H, Peoc'h K. Interest of fecal calprotectin dosage in inflammatory bowel diseases, state of the art and perspectives. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(4):385-94.
5. Boschetti G, Nancey S, Flourié B. Calprotectine fécale : quel intérêt ? *Rev Prat Méd Gén* 2014;28(930):765-6.
6. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Drai J, Flourié B. Place de la calprotectine fécale dans la surveillance des MICI. *Hépatogastro* 2015;22:477-87.
7. Fraga M, Godat S, Nydegger A, Moradpour D, Schoepfer AM. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Med Suisse* 2012;8:1669-73.
8. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(7):369-72.
9. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(12):1569-82.
10. Benitez JM, Garcia-Sanchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6(4):203-9.
11. Alibrahim B, Aljasser MI, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(3):157-63.
12. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(8):841-5.
13. Bernardini D, Bulois P, Barthet M, Chaussade S, Gronier O, Lecomte T, *et al.* Une semaine de coloscopie en France : résultats 2017 de l'enquête annuelle de la Société française d'endoscopie digestive. *Acta Endosc* 2017;47:242-51.
14. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro* 2016;23(7):619-33.
15. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. Synthèse des recommandations. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf
16. Haute Autorité de Santé. HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie. Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (34009 362 230 5 9). HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli. Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (34009 378 014 5 4). maladie de Crohn patients adultes. Avis de la commission de la transparence. Saint Denis La Plaine: HAS; 2013.

17. Haute Autorité de Santé. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche_memo_ccr.pdf
18. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis la Plaine: HAS; 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf
19. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015. Paris: CNAMTS; 2017.
20. European Crohn's and Colitis Organisation, Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):3-25.
21. de Vet HCW, Eisinga A, Aertgeerts B, Pewsner D. Searching for studies. Dans: *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy Version 0.4 [updated September 2008]*: The Cochrane Collaboration; 2008. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter07-Searching-%28September-2008%29.pdf>
22. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Interpreting results and drawing conclusions. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy Version 0.9*. London: The Cochrane Collaboration; 2013. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/DTA%20Handbook%20Chapter%2011%20201312.pdf>
23. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leeflang MMG, Deeks JJ. Assessing methodological quality. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy Version 1.0.0*. London: The Cochrane Collaboration; 2009. http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf
24. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Analysing and Presenting Results. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. London: Cochrane Collaboration; 2010.
25. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA* 2018;319(4):388-96.
26. European Network for Health Technology Assessment. Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies : Eunetha; 2014. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Meta-analysis-of-Diagnostic-Test-Accuracy-Studies-Guideline-Final-Nov-2014.pdf>
27. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
28. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, *et al.* Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):803-13.
29. van Rheenen 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.
30. 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.
31. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, 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):xv-xix, 1-211.
32. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):444-54.
33. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(5):491-503.
34. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Avni T, Battat R, Ben-Horin S, *et al.* Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(10):1137-44.
35. Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory metaanalysis of test accuracy. *BMJ Open* 2019.
36. Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clinical chemistry* 2008;54(4):729-37.
37. Elias SG, Kok L, de Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, *et al.* Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Med* 2016;14(1):141.
38. Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Muris JW, Moons KG, *et al.* Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem* 2012;58(6):989-98.
39. Wagner M, Sjoberg K, Vigren L, Olesen M, Benoni C, Toth E, *et al.* Elevated fecal levels of eosinophil granule proteins predict collagenous colitis in patients referred to colonoscopy due to chronic non-bloody diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(7):835-41.
40. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, *et al.* Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut* 2016;65(9):1463-9.
41. Caviglia GP, Pantaleoni S, Touscoz GA, Adriani A, Rosso C, Smedile A, *et al.* Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(12):1419-24.
42. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, *et al.* Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC gastroenterology* 2012;12:5.
43. Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2013;416:41-7.
44. El-Badry A, Sedrak H, Rashed L. Faecal calprotectin in differentiating between functional and organic bowel diseases. *Arab J Gastroenterol* 2010;11:70-3.
45. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and

organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(11):1630-4.

46. Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, *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.

47. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, *et al.* Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49(6 Pt 1):861-7.

48. Walker GJ, Moore L, Heerasing N, Hendy P, Perry MH, McDonald TJ, *et al.* Faecal calprotectin effectively excludes inflammatory bowel disease in 789 symptomatic young adults with/without alarm symptoms: a prospective UK primary care cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(8):1103-16.

49. Atlam DG, Machin D, Bryant T, Gardner MJ. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guideline. London: BMJ Books; 2000.

50. Colombet I, Touzé E. Indices de performance diagnostique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011;23(6):307-16.

51. Société française d'endoscopie digestive, Chevaux JB, Bulois P. Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc* 2013.

52. Société française d'endoscopie digestive, Bonnaud G, Bourreille A. Capsule endoscopique de l'intestin grêle et du côlon en cas de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) ou de suspicion de MICI. *Acta Endosc* 2013:1-6.

53. Société française d'endoscopie digestive, Filippi J, Faure P. Entéroscopie haute et basse dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Acta Endoscopica* 2013;43(3):118-22.

54. Société française d'endoscopie digestive, Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2013.

55. Société française d'endoscopie digestive, Bernardini D, Laharie D. Cicatrisation muqueuse endoscopique. *Acta Endoscopica* 2013;43(3):123-8.

56. Société nationale française de gastro-entérologie, Bourreille A. Exploration de l'intestin grêle en cas de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) ou de suspicion de MICI. Paris: SNFGE; 2018.

57. Société nationale française de gastro-entérologie, Nachury M. Colite aiguë grave (RCH). Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.

58. Société nationale française de gastro-entérologie, Bourreille A. Suspicion de maladie de Crohn avec endoscopies conventionnelles normales. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.

59. Société nationale française de gastro-entérologie, Beaugerie L. Bilan du diagnostic de MICI. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.

60. Société nationale française de gastro-entérologie, Sabaté JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2016.

61. Société nationale française de gastro-entérologie, Amiot A. Suivi endoscopique des colites. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.

62. Beaugerie L. Traitement des colites microscopiques. *Post U* 2004:157-65.

63. Marteau P, Sensik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, *et al.* Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroentérol Clin Biol* 2004;2B:955-60.

64. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 :

- Consensus National Français. Hépatogastro 2016;23(1):32-42.
65. Haute Autorité de Santé. Maladie de Crohn. Guide affection longue durée. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
66. Haute Autorité de Santé. Rectocolite hémorragique évolutive. Guide affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_671089
67. Haute Autorité de Santé. Maladie de Crohn. Actes et prestations. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_crohn_web.pdf
68. Haute Autorité de Santé. Rectocolite hémorragique évolutive. Actes et prestations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671090/fr/ald-n-24-actes-et-prestations-sur-la-rectocolite-hemorragique-rch-actualisation-juillet-2016
69. European Crohn's and Colitis Organisation, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's & colitis* 2019;13(2):144-64.
70. European Crohn's and Colitis Organisation, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis* 2019;13(3):273-84.
71. European Crohn's and Colitis Organisation, Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis* 2017;11(2):135-49.
72. European Crohn's and Colitis Organisation, Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis* 2017;11(6):649-70.
73. European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 2017.
74. Carbonnel F. Troisième conférence de consensus ECCO sur la RCH. Ce qui change. *Post U* 2017:43-7.
75. European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, *et al.* The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2016;10(3):239-54.
76. European Crohn's and Colitis Organisation, Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, *et al.* European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2015;9(1):4-25.
77. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, *et al.* European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohn's Colitis* 2015;9(11):945-65.
78. European Crohn's and Colitis Organisation, Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, *et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis* 2013;7(7):556-85.

79. European Crohn's and Colitis Organisation, Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7(1):1-33.
80. 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(12):982-1018.
81. European Crohn's and Colitis Organisation, Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):827-51.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. London: NICE; 2015.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance. London: NICE; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg11/resources/faecal-calprotectin-diagnostic-tests-for-inflammatory-diseases-of-the-bowel-1053624751045>
84. National Institute for Health and Care Excellence. Review of DG11: Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. London: NICE; 2016.
85. British Society of Gastroenterology. BSG Guidance Document on use of Faecal Calprotectin. London: BSG; 2017.
86. SBU. Faecal calprotectin levels can differentiate between inflammatory and non-inflammatory bowel diseases. Stockholm: SBU; 2014.
87. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Dosage de la calprotectine fécale Montréal: INESSS; 2014.
88. Medical Services Advisory Committee. Measurement of calprotectin as marker of bowel inflammation : MASC; 2018.
89. Blue Cross and Blue Shield. Fecal Calprotectin Test. Chicaco: BCBS; 2018.
90. AmeriHealth. Clinical Policy Title: Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Philadelphia: AH; 2017.
91. keystone First. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Philadelphia: KF; 2017.
92. UnitedHealthcare. Fecal calprotectin testing Minnetonka: UH; 2018.
93. Centene Corporation. Clinical Policy: Fecal Calprotectin Assay. Saint-Louis: Centene Corporation; 2017.
94. Harvard Pilgrim Health Care. Fecal calprotectin testing. Massachusetts: HPHC; 2018.
95. PA Health Welness. Clinical Policy: Fecal Calprotectin Assay : PHW; 2018.
96. Turvill J, O'Connell S, Brooks A, Bradley-Wood K, Laing J, Thiagarajan S, *et al.* Evaluation of a faecal calprotectin care pathway for use in primary care. *Prim Health Care Res Dev* 2016;17(5):428-36.
97. Lance S, White C. An audit on the appropriate use of faecal calprotectin testing within the Taranaki DHB: a case for a more discerning approach. *N Z Med J* 2015;128(1417):24-9.
98. Bai W, Boswell T. Clinical utility and outcome analysis of faecal calprotectin in Hawkes Bay District Health Board. *N Z Med J* 2016;129(1433):69-73.
99. Rosenfeld G, Greenup AJ, Round A, Takach O, Halparin L, Saadeddin A, *et al.* FOCUS: Future of fecal calprotectin utility study in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(36):8211-8.
100. Turvill J. High negative predictive value of a normal faecal calprotectin in patients with

symptomatic intestinal disease. *Frontline Gastroenterol* 2012;3(1):21-8.

101. Seenan JP, Thomson F, Rankin K, Smith K, Gaya DR. Are we exposing patients with a mildly elevated faecal calprotectin to unnecessary investigations? *Frontline Gastroenterol* 2015;6(3):156-60.

102. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JC, Fasci-Spurio F, Muscat M, *et al.* Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis* 2015;9(1):41-9.

103. McFarlane M, Chambers S, Dhaliwal A, Lee B, Sung E, Nwokolo C, *et al.* Is Nice Too Optimistic About Savings From Faecal Calprotectin Testing? *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015;18(7):A623.

104. McFarlane M, Chambers S, Malik A, Lee B, Sung E, Nwokolo C, *et al.* Clinical outcomes at 12 months and risk of inflammatory bowel disease in patients with an intermediate raised fecal calprotectin: a 'real-world' view. *BMJ Open* 2016;6(6):e011041.

105. Williams M, Barclay Y, Benneyworth R, Gore S, Hamilton Z, Matull R, *et al.* Using best practice to create a pathway to improve management of irritable bowel syndrome: aiming for timely diagnosis, effective treatment and equitable care. *Frontline Gastroenterol* 2016;7(4):323-30.

106. Högborg C, Karling P, Rutegard J, Lilja M. Diagnosing colorectal cancer and inflammatory bowel disease in primary care: The usefulness of tests for faecal haemoglobin, faecal calprotectin, anaemia and iron deficiency. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):69-75.

107. Conroy S, Hale MF, Cross SS, Swallow K, Sidhu RH, Sargur R, *et al.* Unrestricted faecal calprotectin testing performs poorly in the diagnosis of inflammatory bowel disease in patients in primary care. *J Clin Pathol* 2018;71:316-22.

108. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(9):1048-54.

109. Faulkes R, Magrabi M, Townson G, Rees M, Watkins T, Richmond K. From diarrhoea to diagnosis: an analysis of faecal calprotectin use in an IBD referral pathway. *Gut* 2018;67(Suppl 1):A76.

110. Turvill J, Turnock D, Holmes H, Jones A, McLaughlan E, Hilton V, *et al.* Evaluation of the clinical and cost-effectiveness of the York Faecal Calprotectin Care Pathway. *Frontline gastroenterology* 2018;9(4):285-94.

111. Taylor N, Everitt H, Latter S, Burrill K, Efrem E, Cummings F. An exploratory study of the impact of primary care faecal calprotectin testing on referrals to secondary care. *Gut* 2017;66(Suppl 2):A242.

112. Penman D, Flanagan P, Pritchard G, Harding L. The Absence of Clear Pathways Leads to Poor Utilisation of Faecal Calprotectin in Primary Care and Failure to Comply with Nice Guidance. *Gut* 2016;65(Suppl 1):A248.

113. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin in the differential diagnosis of chronic bowel disease. Protocol for assessment of faecal calprotectin. London: NICE; 2013.

<https://www.nice.org.uk/guidance/dg11/documents/faecal-calprotectin-diagnostic-tests-to-differentiate-inflammatory-bowel-disease-from-irritable-bowel-syndrome-protocol2>

114. Hunt N, Allcock R, Sharma A, Myers M. Diagnostic Performance Of Faecal Calprotectin In Primary Care. *Gut* 2014;63(Suppl 1):A159.

115. Brookes M, Gama R, French J, Ford C, Whitehead S, Folkes J, *et al.* Pre-analytical and analytical variability in laboratory practice could affect calprotectin accuracy between uk sites; the results of a national laboratory questionnaire. *Gut* 2015;64(Suppl 1):A240-A1.

116. Brookes MJ, French J, Logan R, Ford C, Gama R, Robinson A, *et al.* Variability in reporting and interpretation of calprotectin levels in the united kingdom. *Gut* 2015;64(Suppl 1).
117. Patel R, Gyawali P, Clough V, Khatami Z. Faecal calprotectin – time to re-draw the line. *Gut* 2017;66(Suppl 2):A81-A2.
118. European Crohn's and Colitis Organisation, James L, Gama R, Ford C, McKaig B, Whitehead S, *et al.* Limitations of a community calprotectin service and outcomes from patients tested outside of an approved pathway. Vienna: ECCO; 2018.
119. Soubieres A, Boa F, Davie S, Kent L, Uddin F, Poullis A. Endoscopy workload following the introduction of faecal calprotectin (FCP) – does fcp testing reduce lower gi endoscopies? – part of a nice nhs adoption site study in wandsworth. *Gut* 2015;64(Suppl 1):A87.
120. 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* 2014;109(5):637-45.
121. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, *et al.* Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(3):339-46.
122. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(1).
123. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, *et al.* Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr* 2017.
124. Diamanti A, Panetta F, Basso MS, Forgiione A, Colistro F, Bracci F, *et al.* Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: the role of calprotectin assay. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1926-30.
125. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, Ashorn M, Valineva T, Wei B, *et al.* Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(2):199-205.
126. 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.
127. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, *et al.* Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):9-15.
128. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(4):450-5.
129. Kapel N, Amrani K, Peoc'h K. La calprotectine fécale : un nouvel outil de diagnostic et de suivi des maladies inflammatoires de l'intestin. *Feuillets Biologie* 2017;338:31-7.
130. Société française d'endoscopie digestive, Lachaux A. Endoscopie digestive et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en pédiatrie. *Acta Endosc* 2015:325-30.
131. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806.
132. European Crohn's and Colitis Organisation, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, *et al.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-

based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340-61.

133. European Crohn's and Colitis Organisation, Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179-207.

134. de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, *et al.* Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015;61(4):503-8.

135. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Paerregaard A, Rintala R, Afzal NA, *et al.* Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2017;64(5):818-35.

136. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, *et al.* Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018.

137. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martinde-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, *et al.* Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018;67(3):414-30.

138. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018;67(2):257-91.

139. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018;67(2):292-310.

140. Société française d'endoscopie digestive, Lachaux A. Indications et techniques de la vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle chez l'enfant. *Acta Endoscopica* 2016;46(1-2):63-7.

141. Heida A, Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Berger MY, van Rheenen PF. Avoid endoscopy in children with suspected inflammatory bowel disease who have normal calprotectin levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(1):47-9.

142. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):56-66.

143. Banerjee A, Srinivas M, Eyre R, Ellis R, Waugh N, Bardhan KD, *et al.* Faecal calprotectin for differentiating between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a useful screen in daily gastroenterology practice. *Frontline gastroenterology* 2015;6(1):20-6.

144. Bharathi S, Moncur P, Holbrook IB, Kelly S. A normal fecal calprotectin has a high negative predictive value in cases of suspected irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2005;128:A459.

145. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, *et al.* Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35(9):642-7.

146. Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *International journal of colorectal disease* 2008;23(10):985-92.

147. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, *et al.* Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(4):429-37.
148. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20(6):615-21.
149. Egea-Valenzuela J, Alberca-de-Las-Parras F, Carballo-Alvarez F. Fecal calprotectin as a biomarker of inflammatory lesions of the small bowel seen by videocapsule endoscopy. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* 2015;107(4):211-4.
150. del Valle Garcia Sanchez M, Gonzalez R, Iglesias Flores E, Gomez Camacho F, Casais Juanena L, Cerezo Ruiz A, *et al.* [Diagnostic value of fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy]. *Medicina clinica* 2006;127(2):41-6.
151. 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.
152. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, *et al.* Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56(12):1706-13.
153. Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Greener T, *et al.* Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1316-23.
154. Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, Makins R, Wild G, Afif W, *et al.* Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. *Inflammatory Bowel Dis* 2015;21(1):93-100.
155. Lee SH, Mainman H, Borthwick H, Dhar A. Faecal calprotectin testing in primary and secondary care. Are the current manufacturer's cut-off levels clinically useful ? *Gut* 2013;62(Suppl 1):A249.
156. Li XG, Lu YM, Gu F, Yang XL. [Fecal calprotectin in differential diagnosis of irritable bowel syndrome]. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences* 2006;38(3):310-3.
157. Licata A, Randazzo C, Cappello M, Calvaruso V, Butera G, Florena AM, *et al.* Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(6):504-8.
158. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, *et al.* Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *The American journal of gastroenterology* 2000;95(10):2831-7.
159. Olsen PA, Fossmark R, Qvigstad G. Fecal calprotectin in patients with suspected small bowel disease--a selection tool for small bowel capsule endoscopy? *Scandinavian journal of gastroenterology* 2015;50(3):272-7.
160. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1992;27(9):793-8.
161. 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.
162. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(1):50-4.

163. Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(7):1035-42.
164. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Cribblez DH, Seibold F. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10):1697-706.
165. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):32-9.
166. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, *et al.* Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19(2):332-41.
167. Shitrit AB, Braverman D, Stankiewicz H, Shitrit D, Peled N, Paz K. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2188-93.
168. Sipponen T, Haapamaki J, Savilahti E, Alfthan H, Hamalainen E, Rautiainen H, *et al.* Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7):778-84.
169. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, *et al.* Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab* 2005;51(3-4):117-26.
170. Strid H, Simren M, Lasso A, Isaksson S, Stridsberg M, Ohman L. Fecal chromogranins and secretogranins are increased in patients with ulcerative colitis but are not associated with disease activity. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7(12):e615-22.
171. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, *et al.* A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47(4):506-13.
172. Tibble JA, Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs Today (Barc)* 2001;37(2):85-96.
173. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123(2):450-60.
174. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, *et al.* Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology* 2003;124(7):1728-37.
175. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 3):230-2.
176. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, Arnott ID, Plevris JN. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011;46(5):561-6.
177. Tursi A. A critical appraisal of advances in the diagnosis of diverticular disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2018:1-6.
178. Monteiro S, Barbosa M, Curdia Goncalves T, Boal Carvalho P, Moreira MJ, Rosa B, *et al.* Fecal calprotectin as a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2018.
179. Sharbatdaran M, Holaku A, Kashifard M, Bijani A, Firozjahi A, Hosseini A, *et al.* Fecal calprotectin Level in patients with IBD and noninflammatory disease of colon: a study in Babol, Northern, Iran. *Caspian J Intern Med* 2018;9(1):60-4.

180. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, *et al.* Comparative acceptability and perceived clinical utility of monitoring tools: a nationwide survey of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(8):1425-33.
181. Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, *et al.* Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep* 2017;7(1):2669.
182. Melchior C, Aziz M, Aubry T, Gourcerol G, Quillard M, Zalar A, *et al.* Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. *United European Gastroenterol J* 2017;5(2):261-9.
183. Minar P, Jackson K, Tsai YT, Sucharew H, Rosen MJ, Denson LA. Validation of Neutrophil CD64 Blood Biomarkers to Detect Mucosal Inflammation in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;24(1):198-208.
184. Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livovsky DM, Shitrit D, Paz K, Adar T, *et al.* A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(3):328-33.
185. Elnawsra O, Fok I, Sparrow M, Gibson P, Andrews J, Connor S. Faecal calprotectin: current usage and perceived beneficial effects of third-party funding on rates of colonoscopy by Australian gastroenterologists. *Intern Med J* 2016;46(5):590-5.
186. Emmanuel A, Landis D, Peucker M, Hungin AP. Faecal biomarker patterns in patients with symptoms of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol* 2016;7(4):275-82.
187. Hale MF, Drew K, McAlindon ME, Sidhu R. The diagnostic accuracy of faecal calprotectin and small bowel capsule endoscopy and their correlation in suspected isolated small bowel Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(10):1145-50.
188. von Arnim U, Wex T, Ganzert C, Schulz C, Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:97-103.
189. Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, Cheung M, Nwokolo C, Smith S, *et al.* Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol* 2015;6(1):14-9.
190. Kalantari H, Taheri A, Yaran M. Fecal calprotectin is a useful marker to diagnose ulcerative colitis from irritable bowel syndrome. *Adv Biomed Res* 2015;4:85.
191. Kotze LM, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. FECAL CALPROTECTIN: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol* 2015;52(1):50-4.
192. Kwapisz L, Mosli M, Chande N, Yan B, Beaton M, Micsko J, *et al.* Rapid fecal calprotectin testing to assess for endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: A diagnostic cohort study. *Saudi J Gastroenterol* 2015;21(6):360-6.
193. Maconi G, Orlandini L, Asthana AK, Sciurti R, Furfaro F, Bezzio C, *et al.* The impact of symptoms, irritable bowel syndrome pattern and diagnostic investigations on the diagnostic delay of Crohn's disease: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2015;47(8):646-51.
194. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *Journal of clinical gastroenterology* 2015;49(3):218-21.
195. Burri E, Manz M, Schroeder P, Froehlich F, Rossi L, Beglinger C, *et al.* Diagnostic yield of endoscopy in patients with abdominal

complaints: incremental value of faecal calprotectin on guidelines of appropriateness. *BMC Gastroenterol* 2014;14:57.

196. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Ileoscopy reduces the need for small bowel imaging in suspected Crohn's disease. *Dan Med J* 2012;59(9):A4491.

197. Mindemark M, 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.

198. Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):207-14.

199. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, *et al.* Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1081-91.

200. Langhorst J, Junge A, Rueffer A, Wehkamp J, Foell D, Michalsen A, *et al.* Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):404-10.

201. 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(1):162-9.

202. Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):53-7.

203. Chung-Faye G, Hayee B, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1374-8.

204. Amati L, Passeri ME, Selicato F, Mastronardi ML, Penna A, Jirillo E, *et al.* New insights into the biological and clinical significance of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2006;28(4):665-81.

205. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. La Table des niveaux de preuves du Centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford [traduction française]. Oxford: OCEBM; 2011. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-French-2.1.pdf>

206. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2013;58(2):309-19.

207. Bonnin Tomas A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. [Fecal calprotectin as a biomarker to distinguish between organic and functional gastrointestinal disease]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2007;99(12):689-93.

208. Bremner A, Roked S, Robinson R, Phillips I, Beattie M. Faecal calprotectin in children with chronic gastrointestinal symptoms. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2005;94(12):1855-8.

209. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(2):171-7.

210. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(1):14-22.

211. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, *et al.* Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004;36(7):467-70.

212. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, *et al.* The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107(6):941-9.
213. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Kindermann A, *et al.* Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med* 2016;14(5):437-45.
214. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(6):720-5.
215. Leach ST, Yang Z, Messina I, Song C, Geczy CL, Cunningham AM, *et al.* Serum and mucosal S100 proteins, calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12, are elevated at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2007;42(11):1321-31.
216. Minar P, Haberman Y, Jurickova I, Wen T, Rothenberg ME, Kim MO, *et al.* Utility of neutrophil Fcγ receptor I (CD64) index as a biomarker for mucosal inflammation in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2014;20(6):1037-48.
217. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2002;91(1):45-50.
218. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, *et al.* A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009;44(4):446-56.
219. Tsampalieros A, Griffiths AM, Barrowman N, Mack DR. Use of C-reactive protein in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics* 2011;159(2):340-2.
220. Van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, Muller Kobold AC, van Rheenen PF. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy. *Arch Dis Child* 2012;97(12):1014-8.
221. Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, Lotowska JM, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease. *Advances in medical sciences* 2018;64(1):9-14.
222. Singh HK, Ee LC. Recurrent abdominal pain in children: Is colonoscopy indicated? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018.
223. Akobeng AK. Clinical usefulness of the faecal calprotectin test in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *Acta paediatrica* 2018.
224. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, Van Biervliet S, Hummel TZ, Yuksel Z, *et al.* Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child* 2018;103(6):565-71.
225. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gomez I, Martinez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Aviles Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40(3):125-31.
226. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Walhout LC, *et al.* Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. *PLoS One* 2017;12(12):e0189111.

227. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, van Rheenen PF, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, *et al.* Evaluation of point-of-care test calprotectin and lactoferrin for inflammatory bowel disease among children with chronic gastrointestinal symptoms. *Fam Pract* 2017;34(4):400-6.

228. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, Rheenen PF, *et al.* Challenges in diagnostic accuracy studies in primary care: the fecal calprotectin example. *BMC Fam Pract* 2013;14:179.

229. Olafsdottir I, Nemeth A, Lorinc E, Toth E, Agardh D. Value of Fecal Calprotectin as a

Biomarker for Juvenile Polyps in Children Investigated With Colonoscopy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2016;62(1):43-6.

230. Pieczarkowski S, Kowalska-Duplaga K, Kwinta P, Tomasik P, Wedrychowicz A, Fyderek K. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin (S100 A8/A9) Test in Children with Chronic Abdominal Pain. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:8089217.

231. Krzesiek E. Fecal Calprotectin as an Activity Marker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(5):815-22.

Fiche descriptive

INTITULE	DESCRIPTIF
Méthode de travail	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation d'une technologie de santé (acte diagnostique) par recherche bibliographique systématique et méta-analyse des données objectives publiées complétée par la consultation des parties prenantes impliquées par le sujet évalué (conseils nationaux professionnels et associations de patients).
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer le bienfondé de l'inscription à la NABM du dosage de calprotectine fécale pour le diagnostic étiologique de troubles digestifs chroniques dominés par des troubles du transit en premier lieu diarrhéiques et dominés par une douleur abdominale survenant chez des sujets de moins de 50 ans sans signe clinique d'alarme ni anomalie du dosage de CRP sérique ; l'inscription à la NABM de ce dosage pourrait permettre d'étendre sa prise en charge à la médecine de ville (le dosage de calprotectine est inscrit en date de ce rapport sur la liste complémentaire du RIHN ; il est à ce titre pris en charge par la collectivité lorsqu'il est prescrit en établissement de santé).
Demandeurs	<ul style="list-style-type: none"> • Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE), Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie (CNP-HGE) et Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID). • Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM).
Professionnels concernés	<ul style="list-style-type: none"> • Gastro-entérologues et gastro-pédiatres, médecins généralistes et pédiatres, biologistes médicaux.
Auteurs de l'argumentaire & pilotage du projet	<ul style="list-style-type: none"> • Dominique Tessier-Vetzel, chef de projet (Service évaluation des actes professionnels (SEAP), HAS) sous la responsabilité de Cédric Carbonneil, chef de service (SEAP, HAS) et avec l'assistance de Lina Biscosi (secrétariat SEAP, HAS). • Nous remercions le Pr Michel Cucherat (pharmacologie clinique, Hospices civils de Lyon) qui a encadré la réalisation des méta-analyses présentées dans ce rapport ainsi que le Pr Isabelle Boutron (directrice du centre Cochrane France et professeur d'épidémiologie clinique, Université Paris Descartes) pour leur relecture critique et les améliorations apportées à ce rapport.
Recherche documentaire	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisée par Sophie Despeyroux, documentaliste, avec l'aide de Laurence Frigère, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique Pagès, chef du service documentation - veille, et Christine Devaud, adjointe au chef de service.
Parties prenantes consultées	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Parties prenantes professionnelles</u> : Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie (CNPHGE) ; Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP) ; Conseil national professionnel de biologie médicale (CNP de BM). Note : <i>Le Collège de la Médecine Générale a été sollicité mais a décliné toute participation estimant que l'évaluation de l'intérêt du dosage de calprotectine relevait uniquement des spécialités concernées.</i> • <u>Associations de patients</u> : Association François Aupetit (AFA) ; Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII).
Validation	<ul style="list-style-type: none"> • Examen par la <u>Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)</u> : septembre 2019 • <u>Collège de la HAS</u> : mai 2020
Date de mise en ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Juin 2020
Documents d'accompagnement	<ul style="list-style-type: none"> • Note de cadrage, décision HAS (mai 2020), avis HAS (mai 2020) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr