

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**INTERET DU DOSAGE DE
CALPROTECTINE FECALE POUR
LE DIAGNOSTIC DE RECHUTE DE
MALADIE INFLAMMATOIRE
CHRONIQUE INTESTINALE (MICI)**

*chez des sujets ne présentant ni évacuation fécale
sanglante 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	Association François Aupetit
APSSII	Association des patients souffrant de l'intestin irritable
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNP	Conseil national professionnel
CNP de BM	Conseil national professionnel de biologie médicale
CNPHGE	Conseil national professionnel d'hépto-gastro-entérologie
CNPP	Conseil national professionnel de pédiatrie
CRP	Protéine C réactive
ECCO	European Crohn's and colitis organisation
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GETAID	Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif
IC 95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
IOIBD	International Organization for the study of inflammatory bowel disease
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
MSAC	Medical services advisory committee (Australie)
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	National institute for health and care excellence (UK)
Qa	Question a d'évaluation (questionnement médical principal de ce rapport)
Qb	Question b d'évaluation (questionnement secondaire organisationnel de ce rapport)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCH	Rectocolite hémorragique
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

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 bien-fondé 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 le diagnostic étiologique de poussées de symptômes digestifs venant interrompre une phase de rémission de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI impliquant en France 210 000 sujets⁵ suivis pour une maladie de Crohn ou pour une rectocolite hémorragique (RCH)).**

Il convient d'identifier dans ce contexte et à des fins thérapeutiques si ces poussées ont une origine inflammatoire et correspondent à des « rechutes de MICI » ou si elles ont au contraire une origine fonctionnelle en étant alors imputables à un syndrome de l'intestin irritable qui pourrait accompagner 10 à 40 % des MICI. Cette distinction s'effectue souvent à la faveur de l'examen clinique, en particulier lors d'évacuations fécales sanglantes qui sont absentes des poussées fonctionnelles alors qu'elles accompagnent 40 à 50 % des cas de maladie de Crohn et près de 90 % de ceux de RCH. En l'absence de tel signe discriminant, il est recommandé de recourir à des examens complémentaires biologiques, endoscopiques et éventuellement d'imagerie. Le dosage de protéine C réactive sérique (CRP) serait à cet effet le marqueur inflammatoire associé en première intention au bilan biologique prescrit⁶ ; ce marqueur pourrait toutefois omettre⁷ 20 à 30 % des formes actives de maladie de Crohn et une part potentiellement plus importante de RCH actives⁸. Face à ces sensibilités imparfaites des examens cliniques et biologiques, l'endoscopie demeure souvent l'examen de référence pour affirmer/infirmer l'organicité des symptômes digestifs observés et conclure, le cas échéant, à la survenue d'une rechute de MICI. Cette endoscopie ne peut néanmoins pas être systématique, compte tenu de ses contraintes⁹ et de son risque rare mais non nul d'effets indésirables¹⁰. Les professionnels souhaitent à ce titre limiter autant que possible le recours à l'endoscopie lors de poussée fonctionnelle sans pour autant porter préjudice au diagnostic de rechute de MICI au travers de tout défaut ou retard de recours à cet examen. Dans cette logique, les organismes de gastro-entérologie considèrent qu'il serait utile de compléter

¹ La calprotectine est une protéine qui est présente dans le cytosol des polynucléaires neutrophiles et 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 cœliaque (non traitée selon certains auteurs), ulcère gastroduodéal, intolérance alimentaire, maladie diverticulaire, entérite/colite éosinophilique, polypose juvénile (1).

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'étude thérapeutique des affections Inflammatoires du tube digestif (GETAID).

⁵ Les deux tiers des sujets suivis en France pour MICI sont placés sous un dispositif d'ALD (1).

⁶ Avantages du dosage de CRP : accessible, acceptabilité élevée, coût limité, critère de gravité des rechutes.

⁷ Le manque théorique de spécificité digestive de CRP pourrait être pour partie compensé en pratique par les circonstances de sa prescription qui associent en l'espèce un contexte connu de MICI à la survenue de symptômes digestifs.

⁸ La RCH a pour particularité de ne pas être transmurale, ce qui l'associerait à une expression plus imparfaite de CRP.

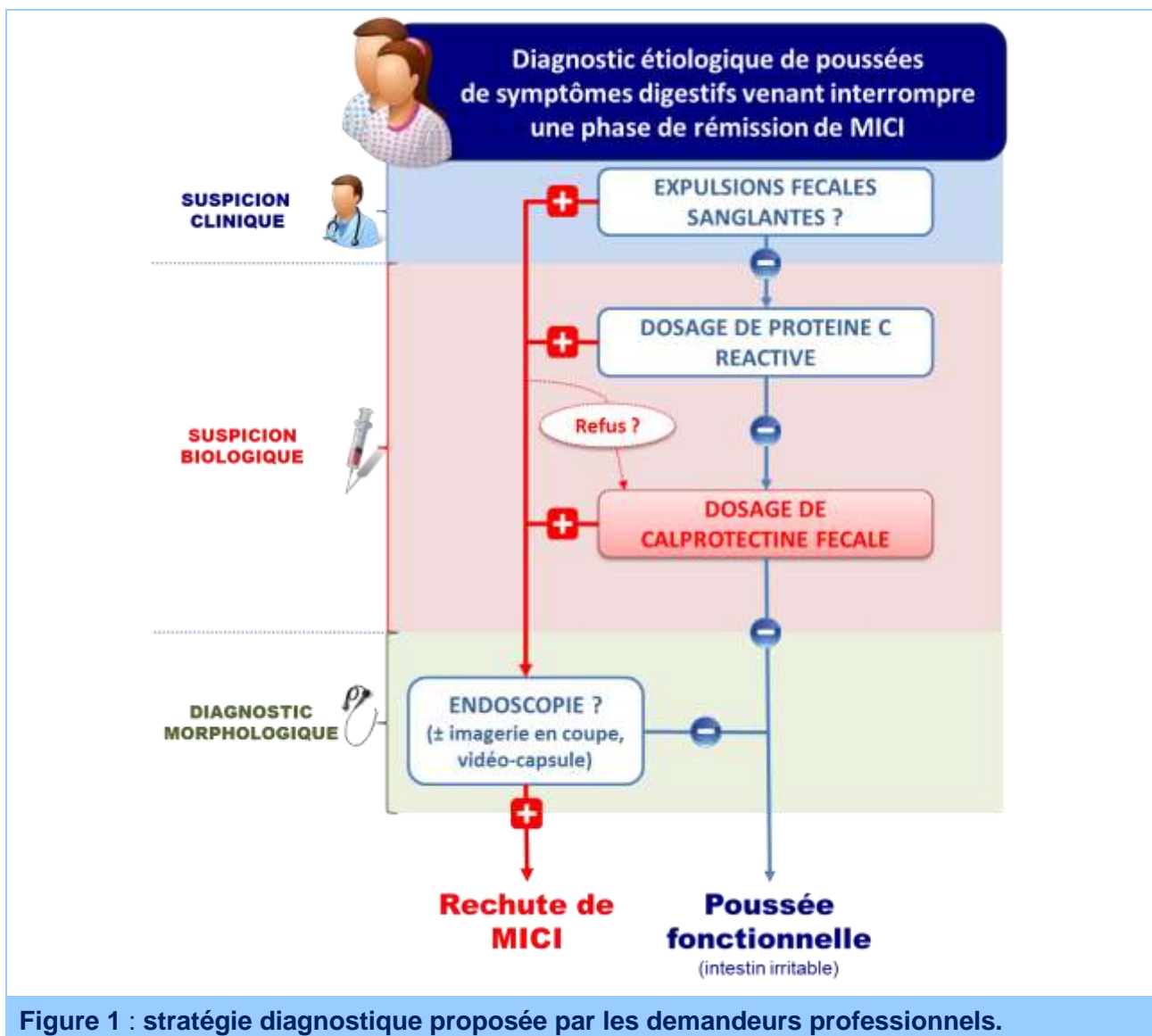
⁹ Préparation, anesthésie générale, arrêt de travail, programmation, mobilisation d'une équipe médicale, coût...

¹⁰ Risque théorique estimé de perforation ou d'hémorragie digestive (endoscopie diagnostique) : 1/1 000 à 1/10 000.

la stratégie diagnostique actuelle par un dosage de calprotectine fécale¹¹ qui pourrait être utilisé comme test de tri des indications d'endoscopie (figure 1) auprès de sujets consultant pour une suspicion de rechute de MICI et ne présentant ni évacuation fécale sanglante (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 d'identifier les rechutes de MICI qui pourraient être préalablement omises par l'examen clinique et par un dosage sérique de protéine C réactive ? (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 digestive auprès des sujets présentant une poussée fonctionnelle ? (questionnement organisationnel secondaire nécessitant une spécificité optimale de calprotectine)



¹¹ Dans ce schéma, un résultat normal de calprotectine pourrait contribuer à exclure l'hypothèse d'une rechute de MICI pour conclure alors à une poussée fonctionnelle sans recourir à une endoscopie ; à l'inverse, un résultat augmenté de calprotectine pourrait renforcer la probabilité de rechute et motiver un éventuel recours à une endoscopie afin de confirmer cette rechute et d'en apprécier la gravité (évolution de la topographie et de la nature des lésions inflammatoires ?).

► Méthode

Ce rapport associe une analyse de la littérature (2000-2019) à un recueil d'opinion des parties prenantes concernées¹² (conseils nationaux professionnels de gastro-entérologie (CNPHGE), 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)). Cette évaluation diagnostique s'est conformée aux standards méthodologiques en vigueur qui ont été définis au niveau international par les groupes *Cochrane*, *EUnetHTA*, *PRISMA-DTA* et *QUADAS 2*. Les **sensibilités/spécificités de calprotectine** pour identifier les rechutes de MICI (**Qa**) devaient être estimées dans ce cadre à partir d'essais prospectifs et à l'aide d'une méta-analyse par méthode bivariée¹³. Ce rapport a également recherché s'il existait, dans l'indication de ce rapport, des essais comparatifs¹⁴ ayant évalué **l'impact de ce dosage sur le volume d'endoscopies** mises en œuvre, ainsi que des essais ayant évalué **son acceptabilité (Qb)**.

► Principaux résultats

- S'appuyant sur près de 1400 références identifiées, ce rapport a analysé 85 publications impliquant en premier lieu 27 essais diagnostiques (26 essais adultes, 1 pédiatrique), 39 recommandations françaises et européennes et une évaluation de technologie de santé (MSAC, Australie).
- **Ni ce rapport, ni les parties prenantes consultées n'ont identifié d'étude ou de donnée de pratique qui réponde directement aux deux questions évaluées** ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette évaluation et pour la pratique française :
 - quelle part des rechutes de MICI fait l'objet d'un retard du diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP actuellement utilisé ;
 - quelle part de poussées fonctionnelles fait actuellement l'objet d'une endoscopie ;
 - quelle part des rechutes de MICI omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine fécale si ce test venait à compléter la stratégie diagnostique actuelle (Qa) ;
 - quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre, en particulier lors de poussée fonctionnelle (Qb) ;
 - et plus largement la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport¹⁵.
- **Performances diagnostiques du dosage de calprotectine (Qa)** : à défaut d'études *ad hoc* (cf. *supra*), le périmètre d'évaluation prévu lors du cadrage a été modifié pour rechercher les essais prospectifs ayant plus indirectement¹⁶ estimé la capacité de la calprotectine à trier les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; les sensibilités/spécificités de ce dosage ont été estimées dans ce cadre par méta-analyses en distinguant le seuil d'interprétation appliqué, le type de MICI suivi (Crohn vs RCH) et le profil adulte ou pédiatrique des sujets suivis :
 - **population adulte** : ce rapport a identifié 26 essais de suivi endoscopique de MICI adultes, majoritairement monocentriques et à risque élevé de biais ; ces essais ont en effet choisi le plus souvent *a posteriori* 24 seuils différents de calprotectine¹⁷, échouant ainsi à faire émerger un seuil consensuel de dosage et contraignant ce rapport à appliquer une tolérance de 10 % afin de pouvoir réunir ces essais autour de seuils numériquement proches¹⁸ ; cette tolé-

¹² 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)).

¹³ Logiciel R v3.4.1, module *mada*, modèle à effet aléatoire.

¹⁴ Stratégies comparées : (pratiques en cours) vs (pratiques en cours complétées par un dosage de calprotectine).

¹⁵ De façon empirique, le CNPP évoque un volume annuel d'au maximum 2000 à 3000 dosages en pratique pédiatrique.

¹⁶ Ce type de données ne permet pas d'estimer en quelle proportion le diagnostic de rechute de MICI pourrait être plus fréquemment exact si l'arsenal diagnostique actuel (clinique, CRP) venait à être complété par la calprotectine ; la présence d'une activité endoscopique est l'un des critères pris en compte pour juger de la survenue d'une rechute ; pour autant, la nature, l'étendue et l'évolution des lésions endoscopiques interviennent tout autant dans ce jugement que la simple objectivation de cette présence/absence d'activité ; la suspicion d'activité endoscopique par calprotectine ne constitue donc qu'un critère indirect et partiel du jugement endoscopique étendu mis en jeu par la pratique actuelle.

¹⁷ Seuils s'étendant de 15 à 400 µg/g.

¹⁸ Les résultats interprétés selon des seuils qui ne différaient pas de plus de 10 % ont été réunis en un groupe ; ce regroupement devait inclure au moins trois essais pour pouvoir procéder à une méta-analyse de leurs estimations.

rance a permis de conserver dix-sept essais¹⁹ associés à une hétérogénéité majeure qui tient à la diversité des indications de suivi endoscopique prises en compte, à l'utilisation de neuf trousse *ELISA* différentes de dosage de calprotectine et à l'application de onze scores ou seuils endoscopiques distincts pour définir le statut actif/inactif des sujets inclus²⁰ ; un tel degré d'hétérogénéité²¹ fragilise au final le bien-fondé médical des méta-analyses de ce rapport²² et les expose à un risque élevé d'incertitude²³ ; sous ces réserves, la méta-analyse principale de ce rapport²⁴ a estimé qu'un dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g pourrait omettre en moyenne 20 à 25 % des formes endoscopiques actives de MICI (sensibilité [IC 95 %], Crohn (4 essais, n=229) : 0,76 [0,48-0,91], RCH (5 essais, n=189), 0,80 [0,72-0,87]) et pourrait qualifier à tort d'actives près de 25 % des formes inactives rencontrées (spécificité [IC 95 %], Crohn : 0,72 [0,49-0,87], RCH, 0,76 [0,52-0,90]), n'étant à ce stade pas possible d'exclure que ces erreurs puissent concerner jusqu'à 50 % des sujets testés, en particulier lors de maladie de Crohn ;

- **population pédiatrique** : ce rapport n'a identifié qu'un essai à risque élevé de biais ayant estimé que la calprotectine pourrait disposer d'une sensibilité de 0,74-0,99 et d'une spécificité de 0,48-1,00 pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de RCH chez des sujets pédiatriques présentant une cholangite sclérosante primitive (n=37) ; la portée de ces estimations se trouve limitée par leur caractère isolé, imprécis mais aussi atypique ;
- 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 les rechutes de MICI qui auraient pu être omises par l'examen clinique et le dosage de CRP ; cette incertitude se trouve au-delà accentuée par l'absence en France de consensus professionnel établi autour des niveaux minimaux de sensibilité et de spécificité qu'il convient d'exiger dans ce contexte du dosage de calprotectine (une telle référence aurait pu permettre de porter un jugement éclairé sur les estimations actuellement disponibles).

- **Observance et acceptabilité (Qb)** : deux séries de cas²⁵ ont estimé de façon préliminaire que 30 % des sujets adultes (série française) et 70 % des sujets pédiatriques mettaient en œuvre en pratique le dosage de calprotectine qui leur est prescrit ; trois enquêtes déclaratives en population adulte ont estimé en parallèle que le prélèvement sanguin pourrait être l'un des examens faisant l'objet de l'acceptabilité la plus élevée, que le prélèvement fécal pourrait être préféré à l'endoscopie mais de façon inconstante entre enquêtes, que ces préférences pourraient varier d'un pays à l'autre et qu'une très faible minorité de patients serait informée des faux négatifs/positifs qui sont associés aux examens diagnostiques qui leur sont prescrits.

¹⁹ Crohn, seuil de 250 µg/g, sept essais ; 100 µg/g, quatre essais / RCH, seuil de 250 µg/g, huit essais ; 200 µg/g, cinq essais ; 100 µg/g, quatre essais ; 50 µg/g, trois essais.

²⁰ Les essais ayant appliqué plusieurs scores ont observé que ce changement pouvait modifier les performances de calprotectine dans une proportion pouvant aller jusqu'à 10 voire 40 %.

²¹ La concentration médiane de calprotectine variait d'un essai à l'autre de 35 à 1900 µg/g.

²² Il ne peut notamment pas être certifié que cela fasse encore sens pour la pratique d'amalgamer des essais ayant défini si différemment le statut endoscopique actif/inactif des sujets qu'ils ont explorés.

²³ Une analyse de trois critères clés a objectivé au-delà qu'aucun de ces essais ne présentait de transposabilité vraisemblable à la pratique française attendue (critères utilisés : *i*) Les sujets de chaque essai ont-ils été en majorité inclus pour une suspicion de rechute de MICI ? *ii*) La trousse de dosage de calprotectine utilisée était-elle mentionnée ? *iii*) Le niveau d'activité endoscopique des sujets inclus a-t-il été défini en fonction des critères proposés par les parties prenantes professionnelles consultées lors de la phase de cadrage ?).

²⁴ Seul le seuil de 250 µg/g a fait l'objet de plus de trois essais à risque incertain de biais (condition de méta-analyse principale) ; les autres seuils liés à une majorité d'essais à risque élevé de biais ont fait l'objet en parallèle de méta-analyses secondaires et exploratoires qui n'ont pas permis de formuler de conclusion formelle du fait des divergences et du manque de validité des résultats disponibles à cet effet (comparaisons indirectes, données à risque élevé de biais).

²⁵ Sujets adultes, une série de cas prospective française (n=101) ; sujets pédiatriques, une série de cas rétrospective (n=100).

- **Opinions externes publiées**

- Les **recommandations professionnelles** analysées ne permettent pas de lever ces incertitudes ; aucune d'elles n'a en effet formulé de recommandation gradée préconisant sur une base factuelle d'utiliser le dosage de calprotectine pour le diagnostic de rechute de MICI ; l'argumentaire de certaines recommandations européennes (ECCO) évoque la calprotectine comme un motif de recours à l'endoscopie en cas de suspicion de rechute ou indique que si ce marqueur est potentiellement plus sensible que l'examen clinique ou la CRP pour identifier les formes endoscopiques actives de MICI, il n'en est pas moins imparfait, soulignant à ce sujet son omission de 20 à 40 % des formes actives, sa corrélation imparfaite avec les lésions transmursales (Crohn) et son absence de seuil consensuel à l'échelle individuelle.
- L'intérêt de la calprotectine pour le suivi de MICI a été évalué en 2018 par **l'agence australienne d'évaluation** (MSAC) qui s'est prononcée en défaveur de la prise en charge de cette indication par la collectivité ; le MSAC a en effet jugé qu'il n'existait pas de preuve de surprescription d'endoscopies en pratique, que les estimations diagnostiques publiées étaient hétérogènes et à risque élevé de biais, qu'il n'existait pas de preuve du bénéfice médical que pourrait exercer ce dosage, que les modalités attendues de recours à ce dosage n'étaient pas explicites et qu'il existait un risque de surprescription en cas de remboursement.
- Ce rapport a également recherché quel était **le statut de remboursement par la collectivité et à l'étranger du dosage de calprotectine** ; celui-ci serait ainsi remboursé en Suisse et aux Pays-Bas, aucun rapport public d'évaluation n'ayant été identifié à cet effet ; en Belgique, ce dosage serait pris en charge par l'INAMI depuis septembre 2017 que pour le suivi de maladie de Crohn après prescription par un « *médecin spécialiste* » et sous un « *maximum de deux dosages par an* » (pas de rapport public identifié) ; à l'inverse, cinq compagnies nord-américaines d'assurance santé se sont prononcées en 2017/18 en défaveur de la prise en charge du dosage de calprotectine après avoir fait état de leur analyse des études publiées qui les a amenées à juger que les données objectives disponibles demeuraient insuffisantes.

- **Parties prenantes professionnelles consultées** : le Conseil professionnel de gastro-entérologie (CNPHEG) s'est prononcé sur le champ adulte de ce rapport, le CNP de pédiatrie (CNPP) sur le champ pédiatrique et le CNP de biologie médicale (CNP de BM) sur l'ensemble.

- pour les sujets adultes, le CNPHEG a ainsi estimé que « *le problème d'observance [du dosage de calprotectine] est logique et ne pose aucun problème en pratique clinique car on peut répéter le test plus tard* », estimant qu'il « *n'y a jamais de contexte d'urgence* » ;
- interrogés sur l'existence de faux négatifs/positifs de calprotectine, le CNPHEG a par ailleurs considéré que le résultat de ce dosage doit s'intégrer « *dans une approche globale (symptômes, CRP etc.), donc cela n'est pas un problème en pratique clinique* » ;
- le CNP de BM et le CNPHEG ont estimé que, pour des sujets adultes, toutes les techniques de dosage de calprotectine pouvaient être utilisées pour le diagnostic de rechute de MICI ; cette position diffère ainsi de celle prise par ces CNP lors du cadrage²⁶ ou lors de l'évaluation consacrée à ce marqueur en contexte de diagnostic initial de MICI²⁷ ; le CNP de BM a par ailleurs préconisé de ne pas changer de trousse de dosage durant le suivi des patients « *tant que la standardisation de ce dosage n'est pas acquise* » ; à l'inverse, et à la différence de la conférence de FMC tenue au congrès annuel de spécialité en mars 2019, le CNPHEG n'a pas repris ni commenté cette préconisation ;
- ces CNP n'ont au-delà pas émis d'avis convergent concernant le seuil et la zone grise d'interprétation de calprotectine à privilégier en pratique pour les populations adulte²⁸ et pédiatrique²⁹ ;

²⁶ Le CNP de BM a souligné lors du cadrage que « *les tests de dosage rapide (immuno-chromatographiques) ne devraient pas être pris en compte* » par l'évaluation à mener par la HAS.

²⁷ Pour le diagnostic initial de MICI, le CNPHEG a estimé que les techniques ELISA peuvent être utilisées en pratique, les autres techniques devant au préalable faire l'objet d'essai d'équivalence diagnostique.

²⁸ En population adulte, le CNPHEG a proposé d'utiliser pour la maladie de Crohn un seuil de 250 µg/g sans faire état de zone grise associée et justifiant cette proposition en se référant à un consensus français en cours de rédaction consacré, non au diagnostic de rechute de MICI, mais aux « *mesures d'efficacité du traitement* » lors de MICI ; aucun seuil consensuel n'aurait par contre été associé au suivi de RCH ; cette position du CNPHEG diffère de celle prise lors du ca-

- ▶ le CNPHGE et le CNP de BM ont par ailleurs énoncé sans le détailler qu'à leur sens : un dosage positif de calprotectine ne motivera pas systématiquement un recours à l'endoscopie ; un dosage négatif de calprotectine n'évitera pas systématiquement la mise en œuvre d'une endoscopie ; et des décisions thérapeutiques (intensification notamment) pourront directement être prises à partir du dosage de calprotectine sans recours préalable à une endoscopie ;
 - ▶ interrogé sur sa perception des décisions sanitaires prises à l'étranger, le CNPHGE a préconisé de reprendre la décision de l'assurance maladie belge qui a limité la prise en charge du dosage de calprotectine au seul suivi de maladie de Crohn dans une limite de deux dosages fécaux par an (*i.e.*, suivi de rectocolite hémorragique (RCH) non pris en charge) ;
 - ▶ **au final**, la prescription du dosage de calprotectine fécale dans un contexte de suspicion de rechute de MICI a été jugée indiquée et validée en population adulte par le CNPHGE et le CNP de BM, que ce soit en médecine générale ou en consultation spécialisée de gastro-entérologie et qu'il s'agisse d'un suivi de maladie de Crohn ou de RCH ; le CNPHGE a souligné à ce sujet que « *cela est déjà notre pratique depuis 1-2 ans mais [les] patients doivent payer et certains n'y ont pas accès donc...* » ; de son côté, le CNP de BM a indiqué que le dosage de calprotectine est « *accessible depuis plus de 15 ans* » et que « *son utilisation croissante témoigne de son intérêt dans la population étudiée* » ; pour la pratique pédiatrique et dans l'indication de ce rapport, le CNPP a souligné que le dosage de calprotectine ne constitue pas un acte de soins primaires et que bien que ce dosage soit utilisé depuis plus de 15 ans dans les services spécialisés des CHU, il « *n'est pas pour autant validé* » considérant « *que de nombreux points soulevés par ce rapport ne disposent pas de données publiées pour répondre* » ; le CNP de BM a jugé de son côté qu'en pratique pédiatrique ce dosage n'est plus en recherche clinique puisqu'il est « *accessible depuis plus de 15 ans* ».
- **Deux associations de patients** (AFA, APSSII) ont été consultées dans le cadre de cette évaluation. Ces associations ont ainsi indiqué 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 diligente par l'AFA ($n=245/8461$ membres) qui ont fait état de l'inadéquation du matériel de prélèvement qui leur est distribué et de la contrainte que représente l'acheminement à l'hôpital du prélèvement réalisé ; ces associations n'ont 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 (\approx vingt questions/an, AFA), ce dosage ayant initié de rares discussions sur les forums de ces associations (une-deux 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. Interrogée sur la justification faite auprès des patients d'un recours à un dosage de calprotectine dans le cadre d'une suspicion de rechute de MICI, l'AFA a indiqué que ce dosage était présenté comme « *plus spécifique* » et « *plus prédictif précocement* » que la CRP. L'attente principale des patients dans ce contexte serait « *d'agir au plus tôt et au plus vite pour endiguer la poussée plus efficacement* », ainsi qu'élargir la prise en charge du dosage de calprotectine à la médecine de ville pour que ce dosage n'y soit plus à leur charge.

drage et qui proposait un seuil de 300 $\mu\text{g/g}$ à associer à une zone grise s'étendant de 150 à 300 $\mu\text{g/g}$; le CNP de BM a, quant à lui, stipulé qu'un seuil de 50 $\mu\text{g/g}$ doit être privilégié et associé à une zone grise « *technique-dépendante* » (ce CNP avait pris une position différente lors du cadrage en indiquant que « *les données actuelles de la littérature ne permettent actuellement pas de définir de seuil consensuel* ») ; alerté sur l'absence d'essai ayant appliqué et donc évalué l'intérêt et l'impact d'une zone grise d'interprétation (proportion de sujets associés à un résultat douteux ?), le CNP de BM a indiqué que « *la plupart des études publiées sont rédigées par des cliniciens ce qui explique la non prise en compte de cette zone grise, donnée parfaitement maîtrisée par les biologistes médicaux* ».

²⁹ En pratique pédiatrique, le CNPP et le CNP de BM ont tous deux considéré qu'en dessous de 5 ans, le seuil de calprotectine doit être adapté à l'âge de l'enfant ; ils ont néanmoins proposé à cet effet des seuils différents pour les sujets de moins et de plus de 5 ans (pour ces derniers, le CNPP a indiqué que « *250 $\mu\text{g/g}$ semble être un seuil pertinent* », alors que le CNP de BM a préconisé d'associer un seuil de 50 $\mu\text{g/g}$ à une zone grise allant jusqu'à 200 $\mu\text{g/g}$).

► Conclusions

L'hétérogénéité, l'imprécision et le caractère indirect des estimations diagnostiques disponibles (i), la quasi-absence de données de pratique française (ii), la diversité et parfois la divergence des opinions professionnelles réunies (iii) et la variabilité des décisions prises à l'international (iv) **gènèrent à l'issue de ce rapport une incertitude étendue qui ne permet pas :**

- **d'établir un diagnostic de situation sanitaire** permettant d'identifier les leviers sur lesquels il conviendrait d'agir pour apporter une réponse proportionnée aux écueils actuellement associés en France au diagnostic de rechute de MICI³⁰ ;
- **de répondre aux questions clés qui intéressent les professionnels et les patients**, à savoir estimer quelle part des rechutes actuellement omises pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si celui-ci venait à compléter la stratégie actuelle, et quelle proportion d'endoscopies pourrait être évitée en parallèle en cas de poussée fonctionnelle³¹ ;
- **d'identifier le niveau minimal de sensibilité et de spécificité** que la communauté médicale attend de ce dosage pour pouvoir émettre un avis en cohérence avec cette attente ;
- **de définir des conditions de réalisation consensuelles de dosage de calprotectine** afin de pouvoir garantir aux patients une démarche reproductible de soins et un niveau optimal de performance diagnostique de dosage³² ;
- **de lier le dosage de calprotectine à un objectif médical univoque**, les parties prenantes professionnelles consultées ayant en effet souligné qu'un dosage positif/négatif pourrait variablement motiver ou éviter une endoscopie, voire conduire directement à des modifications thérapeutiques, convenant de souligner qu'aucun essai d'utilité clinique n'a été identifié à cet effet en contexte de diagnostic de rechute de MICI ;
- **d'identifier un jugement professionnel consensuel et explicite autour du niveau de maturité du dosage de calprotectine** en vue de son utilisation en pratique pédiatrique ou auprès d'adultes présentant une suspicion de rechute de rectocolite hémorragique³³.

Cette incertitude a été soulignée à l'échelle internationale par une publication³⁴ de l'*International Organization for the study of inflammatory bowel disease (IOIBD*³⁵, juin 2019) qui est partie du constat³⁶ « [qu'] *il n'existe pas de consensus pour intégrer de façon optimale les biomarqueurs tant dans la recherche que dans la pratique clinique consacrées aux MICI* » (2). Après avoir analysé les recommandations, les documents émanant d'agences de régulation et les publications cliniques disponibles, l'*IOIBD* a alors conclu que³⁷ « *la concentration fécale en calprotectine n'est pas un biomarqueur valide de l'activité de MICI en raison de son manque de fiabilité technique et clinique,*

³⁰ Population cible du dosage de calprotectine ? Volume d'endoscopies mises en œuvre dans ce contexte et lors de poussées fonctionnelles ? Acceptabilité des prélèvements fécaux demandés ? Volume actuel de dosages réalisés hors des établissements de santé ? Fréquence et étendue des retards éventuels de diagnostic de rechute de MICI ?

³¹ Le dosage de calprotectine a, au contraire, été évalué dans un ensemble hétérogène d'indications, comme un test isolé

³² Quel seuil choisir avec ou sans zone grise et sur quelle base ? Quelle trousse choisir ? Peut-on en changer durant le suivi ? Un suivi mixte à l'hôpital et en ville imposerait-il l'utilisation de trousse commune de dosage, 20 % des patients étant suivis en milieu hospitalier selon le registre EPIMAD ?

³³ Dans l'une de ses réponses, le CNPHGE a qualifié cette utilisation de valide mais il a préconisé en parallèle de suivre le choix effectué par l'assurance maladie en Belgique qui ne rembourse le dosage de calprotectine que pour le suivi de maladie de Crohn et il s'est en outre référé pour le choix du seuil à un consensus en cours de rédaction portant sur le suivi thérapeutique de MICI et qui fait état de l'absence de consensus obtenu autour de ce seuil pour le suivi de RCH.

³⁴ L'un des auteurs de cette publication de l'*IOIBD* est un représentant français du bureau du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID).

³⁵ "The ... *IOIBD* is the only international worldwide organization devoted to these chronic and sometimes disabling diseases involving different parts of the gastrointestinal tract".

³⁶ "There is no consensus on the best way to integrate biomarkers into inflammatory bowel disease (IBD) research and clinical practice".

³⁷ "Fecal level of calprotectine has not been validated as a biomarker for IBD activity, due to lack of technical and clinical reliability, assessment of performance when used as a replacement for endoscopy, and assessment of responsiveness to changes in disease states".

en raison du manque d'évaluation de ses performances pour remplacer l'endoscopie et en raison du manque d'évaluation de sa sensibilité aux changements d'état des MICI ».

Face à cette incertitude étendue et pour répondre à l'attente des patients et praticiens de voir réduire autant que possible l'invasivité des pratiques actuelles de diagnostic de rechute de MICI, il paraît nécessaire que soit développée en France une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale afin de préciser : i) l'état des pratiques en vigueur³⁸ ; ii) l'acceptabilité effective de ce dosage et ses causes éventuelles de refus dans ce contexte ; iii) l'intérêt diagnostique d'un dosage de calprotectine prescrit dans des circonstances explicites³⁹, selon des conditions techniques reproductibles⁴⁰, ce dosage devant être évalué non comme un test isolé mais comme un test venant compléter la stratégie diagnostique actuelle ; et iv) l'impact décisionnel⁴¹ de ce dosage.

► 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 évaluées ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette évaluation et pour la pratique française :

- quelle part des rechutes de MICI fait l'objet d'un retard du diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP actuellement utilisé ;
- quelle part de poussées fonctionnelles fait actuellement l'objet d'une endoscopie ;
- quelle part des rechutes de MICI omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine fécale si ce test venait à compléter la stratégie diagnostique actuelle (Qa) ;
- quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre, en particulier lors de poussée fonctionnelle (Qb) ;
- et plus largement la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.

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 et réalisée selon les modalités précédemment définies.

³⁸ Notamment : leviers des prescriptions d'endoscopie ? % de rechutes faisant l'objet d'un retard au diagnostic dû à un défaut de sensibilité de l'examen clinique ou de CRP ? % de poussées fonctionnelles faisant l'objet d'une endoscopie ?

³⁹ Notamment : signes cliniques et biologiques exclus ; antériorité maximale admise d'endoscopie ; ...

⁴⁰ Notamment : technique de dosage, trousse, type d'anticorps, gamme mesurable, technique d'échantillonnage, dilutions éventuelles, seuil et zone grise fixés *a priori*,

⁴¹ Part notamment des dosages positifs/négatifs donnant lieu à d'autres examens en particulier endoscopiques ; part des dosages positifs/négatifs motivant des modifications thérapeutiques.

Sommaire

1. Contexte	13
1.1 Problématique médicale d'évaluation	13
1.2 Positionnement revendiqué du dosage de calprotectine	14
1.3 Enjeux associés	14
1.4 Contraintes et limites d'évaluation	15
2. Méthode	17
3. Résultats en population adulte	20
3.1 Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)	20
3.2 Observance et impact organisationnel en population adulte (Qb)	42
3.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	44
4. Résultats en population pédiatrique	49
4.1 Intérêt diagnostique (Qa)	49
4.2 Observance et impact organisationnel (Qb)	52
4.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	53
Conclusions	56
Annexes	59
Références	155
Fiche descriptive	175

1. Contexte

1.1 Problématique médicale d'évaluation

Les MICI sont des maladies chroniques qui évoluent habituellement en alternant des phases de rémission clinique pauci- ou asymptomatiques avec des phases symptomatiques de « rechutes » qui sont dues à des poussées inflammatoires (1, 3-6). Dans une minorité des cas, ces phases de rémission pourront être interrompues non par une rechute mais plutôt par des symptômes d'origine fonctionnelle, un syndrome de l'intestin irritable pouvant potentiellement accompagner 10 à 40 % des MICI adultes et jusqu'à 15 % des formes pédiatriques (4-17).

Les rechutes de MICI et les poussées fonctionnelles ne relèvent pas de la même prise en charge thérapeutique ; il est donc justifié de chercher à les distinguer en pratique (18). Cette distinction se trouve souvent facilitée par la survenue de signes spécifiques comme le sont les évacuations fécales sanglantes qui sont absentes des poussées fonctionnelles alors qu'elles peuvent accompagner 40 à 50 % des cas de maladie de Crohn et au moins 90 % des cas de rectocolite hémorragique (RCH) (19, 20). En l'absence de telles manifestations et à des fins de diagnostic différentiel, les organismes professionnels de gastro-entérologie recommandent de compléter l'examen clinique par des examens biologiques, endoscopiques et éventuellement d'imagerie. L'ensemble de ces observations est alors pris en compte au travers de scores variés d'activité clinique⁴², endoscopique⁴³, clinico-biologique voire clinico-endoscopique dont la nature, le seuil et la place sont encore imparfaitement consensuels, en particulier en contexte de maladie de Crohn⁴⁴ (21, 22).

Les parties prenantes professionnelles consultées lors du cadrage ont souligné qu'en pratique, la protéine C réactive (CRP) est le marqueur sanguin d'inflammation qui est dosé en première intention lors du bilan biologique prescrit pour une suspicion de rechute de MICI (1). La prescription courante de ce dosage est attribuée à sa mise en œuvre aisée⁴⁵ ainsi qu'à la prise en compte de son résultat comme critère de gravité des rechutes de MICI pour en distinguer les formes légères, modérées ou sévères. Le manque théorique évident de spécificité digestive de ce marqueur systémique pourrait être pour partie compensé en pratique par les circonstances de sa prescription qui associent en l'espèce un contexte connu de MICI à la survenue de symptômes digestifs. Les professionnels se soucient pour autant des conséquences du manque potentiel de sensibilité du dosage de CRP qui pourrait le conduire à omettre 20 à 30 % des formes actives de maladie de Crohn et une part potentiellement plus importante de RCH actives (la RCH a pour particularité de ne pas être transmurale ce qui pourrait l'associer à une expression plus imparfaite de CRP) (1).

Face aux limites des examens cliniques et biologiques, l'endoscopie reste l'examen de référence pour affirmer l'organicité des symptômes digestifs observés et conclure ainsi à la survenue d'une rechute de MICI (1). La mise en œuvre de cet examen ne peut toutefois pas être systématique, compte tenu de ses contraintes⁴⁶ et de ses risques⁴⁷ qui pourraient limiter son acceptabilité, sa soutenabilité organisationnelle et financière et qui pourraient surpasser ses bénéfices directs lors de poussée fonctionnelle. Lors du suivi de MICI, l'acceptabilité et les conséquences des endoscopies font l'objet d'une préoccupation particulière : les patients suivis pour MICI sont en effet exposés à la nécessité itérative de se soumettre à ce type d'exploration qui les contraint à un potentiel

⁴² Le niveau d'expression symptomatique des MICI est mesuré en pratique au travers de scores d'activité clinique qui sont spécifiques de la MICI considérée (maladie de Crohn, scores *CDAI* ou de *Harvey-Bradshaw* ; rectocolite hémorragique, scores de *Truelove and Witts* ou de *Mayo* (1)).

⁴³ En premier lieu, scores *CDEIS* ou *SES-CD* lors de maladie de Crohn, et score de *Mayo* ou *UCEIS* lors de rectocolite hémorragique (cf. note de cadrage (1)).

⁴⁴ Le CNP de gastro-entérologie (CNPHGE) a notamment souligné durant la phase de cadrage qu'il n'existait pas de seuil consensuel de score d'activité endoscopique pour affirmer la rémission d'une maladie de Crohn (1).

⁴⁵ Caractères favorables : accessibilité optimale ; acceptabilité élevée ; non-invasivité ; coût limité.

⁴⁶ Préparation, anesthésie générale, arrêt de travail, programmation, mobilisation d'une équipe médicale, coût...

⁴⁷ 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 ‰ (23).

absentéisme professionnel voire scolaire et qui les expose à un risque d'exacerbation de leurs troubles digestifs à l'issue de la préparation colique qui précède chaque coloscopie (24). Les professionnels souhaitent à ce titre limiter autant que possible le recours à l'endoscopie lors de poussée fonctionnelle, sans pour autant porter préjudice au diagnostic de rechute de MICI au travers d'un défaut ou d'un retard de recours à cet examen.

1.2 Positionnement revendiqué du dosage de calprotectine

Partant de ces observations, les professionnels proposent de faire évoluer les démarches actuelles de diagnostic de rechute de MICI en les complétant par un dosage de calprotectine fécale ; ce dosage pourrait être ainsi prescrit comme **test de tri de troisième ligne des indications d'endoscopie auprès de sujets ne présentant ni signe clinique spécifique de MICI** (examen clinique de 1^{ère} ligne, absence notamment d'évacuations fécales sanglantes, figure 1), **ni augmentation de CRP** (bilan biologique de 2^{ème} ligne) (1). Dans ce schéma, un dosage normal de calprotectine pourrait contribuer à exclure l'hypothèse d'une rechute de MICI pour conclure alors à la survenue d'une poussée fonctionnelle sans avoir eu besoin pour ce faire des résultats d'une endoscopie ; à l'inverse, un dosage augmenté de calprotectine pourrait renforcer la probabilité de rechute de MICI et motiver alors un recours potentiel à une endoscopie pour confirmer cette rechute et, le cas échéant, en apprécier la gravité⁴⁸ et adapter le traitement en cours.

À côté de ce raisonnement principal, les professionnels ont souligné qu'ils pouvaient être confrontés en pratique, dans des proportions non établies, à des refus d'explorations endoscopiques proposées pour confirmer des suspicions de rechute de MICI (1). Les professionnels ont alors estimé que dans ce contexte particulier, le dosage de calprotectine pourrait limiter la perte de chance diagnostique imputable à un refus d'endoscopie (figure 1, cf. p. 5). Les déterminants de cette limitation de perte de chance n'ont toutefois pas été précisés (acceptation ultime d'endoscopie en cas de calprotectine augmentée ? décision thérapeutique ultime uniquement fondée sur le résultat de calprotectine ?).

1.3 Enjeux associés

Les professionnels considèrent que le positionnement de calprotectine décrit ci-dessus pourrait permettre d'améliorer le tri des indications d'endoscopie non seulement en rattrapant les rechutes de MICI omises par un bilan clinico-biologique faussement négatif (enjeu médical principal à évaluer, Qa), mais aussi en réduisant en parallèle la fréquence de recours à l'endoscopie lors de poussées fonctionnelles (enjeu secondaire organisationnel à évaluer, Qb). D'un point de vue théorique, ce double enjeu exige des capacités diagnostiques différentes du dosage de calprotectine (figure 1) :

- le rattrapage des rechutes de MICI exige en effet que la calprotectine dispose d'une sensibilité optimale⁴⁹ de détection des poussées inflammatoires qui les accompagnent ;
- la réduction de recours à l'endoscopie lors de poussées fonctionnelles exige, quant à elle, que la calprotectine dispose d'une spécificité optimale non pour corriger des erreurs actuelles (son positionnement ne le permet pas⁵⁰), mais plutôt pour éviter d'en induire par elle-même (faux positif de calprotectine).

Cette analyse révèle ainsi que le double enjeu ciblé par les professionnels reporte au final une exigence globale élevée sur les capacités diagnostiques de calprotectine.

⁴⁸ Topographie et nature des lésions inflammatoires ?

⁴⁹ Cette aptitude conditionne la capacité de la calprotectine à améliorer la valeur prédictive négative des démarches actuelles.

⁵⁰ 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).

1.4 Contraintes et limites d'évaluation

Cette évaluation est confrontée à un nombre élevé d'incertitudes de nature très diverse :

- **incertitude épidémiologique** : il est attendu que la calprotectine aide à distinguer les rechutes de MICI des poussées fonctionnelles, alors même que la prévalence des troubles fonctionnels associés aux MICI reste encore imparfaitement établie, comme en témoigne l'hétérogénéité majeure des estimations qui ont été émises à ce sujet en population adulte⁵¹ (10 à 40 % des poussées seraient potentiellement fonctionnelles, cf. p. 13) ;
- **incertitude clinique** : il est attendu que la calprotectine différencie les rechutes et les rémissions de MICI, alors même que les critères requis pour affirmer leur survenue ne semblent pas encore pleinement consensuels ; les professionnels ont en effet souligné lors du cadrage qu'il n'existait actuellement pas de critères endoscopiques consensuels de rémission de maladie de Crohn ; les dernières recommandations françaises ont quant à elles rappelé que « selon le Consensus de l'ECCO, la rechute [de RCH] est caractérisée par un saignement rectal associé ou non à une augmentation de la fréquence des selles et à des anomalies de la muqueuse à la sigmoïdoscopie » (22) ; si l'on s'en tient à cette définition, il n'y a alors pas de rechute de RCH sans rectorragie et anomalie endoscopique et on ne perçoit plus la nécessité de recourir dans ce contexte à un dosage de calprotectine puisque les poussées fonctionnelles ne s'accompagnent pas de rectorragie ; en proposant de recourir à un dosage de calprotectine en dehors de rectorragies (figure 1), la demande des professionnels s'est implicitement éloignée de ces consensus en considérant qu'une minorité des rechutes de RCH pourrait survenir sans rectorragie⁵² (1) ; cette considération contraint alors tacitement de positionner l'évaluation de la HAS dans une « zone grise clinique⁵³ » que les consensus actuels n'ont à l'évidence pas réussi à résoudre ;
- **incertitude technique** : l'indication ciblée par ce rapport ne fait l'objet d'aucun seuil consensuel de calprotectine qui ait pu être identifié durant la phase de cadrage (1) ; cette évaluation est donc exposée à un risque élevé de devoir faire face à une multitude de seuils différents appliqués dans les essais publiés ; cette circonstance pourrait alors devenir problématique puisqu'il n'y a pas plus de rationnel à évaluer un test diagnostique quantitatif sans seuil consensuel qu'à évaluer un traitement médicamenteux sans posologie consensuelle ; le seuil reste en effet l'un des principaux déterminants de l'intérêt diagnostique que le dosage de calprotectine pourrait exercer en pratique (le seuil conditionne directement le classement des sujets testés en « malades » (rechute) et « non malades » (poussée fonctionnelle)) ;
- **incertitude de pratique** : il n'existerait actuellement aucune donnée de pratique montrant que les sujets suivis en France pour MICI font l'objet d'un excès de recours à l'endoscopie ou d'un défaut de traitement⁵⁴ ; le volume d'endoscopies motivées en France par une suspicion de rechute de MICI n'est pas davantage connu⁵⁵ ; les professionnels ne sont alors dans ce contexte pas en capacité d'estimer le volume de prescriptions de calprotectine qu'il conviendrait d'attendre en France lors de suspicion de rechute (1) ; cette méconnaissance se révèle problématique pour cette évaluation puisque ces prescriptions pourraient devenir nombreuses, sachant que 210 000 sujets sont suivis en France pour une MICI (1) ;

⁵¹ Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par l'inconstance des définitions de rémission de MICI utilisées (25) et par l'usage parfois inadéquat qui aurait été fait des critères de Rome dans les publications *princeps* (ces critères servent à distinguer un sujet « sain » d'un sujet présentant des troubles fonctionnels et non à distinguer les troubles fonctionnels des poussées inflammatoires (12)).

⁵² < 10 % des rechutes de RCH (1).

⁵³ Peut-on parler de rechute de RCH sans rectorragie ?

⁵⁴ Constat similaire émis par l'agence australienne d'évaluation, MSAC cf. p. 39.

⁵⁵ Les données extrapolées de l'enquête « Une semaine de coloscopie en France » ont estimé qu'en 2017, environ 50 000 coloscopies avaient été conduites en contexte de MICI (26).

- **incertitude d'enjeu** : les professionnels associent le dosage de calprotectine à un double enjeu, à savoir rattraper les rechutes de MICI actuellement omises ou diagnostiquées avec « retard » et réduire par la même la fréquence de recours à l'endoscopie lors de poussées fonctionnelles ; les professionnels ne disposent néanmoins pas de données de pratique leur permettant de préciser quelle part actuelle des rechutes est omise et quelle amplitude de diminution du volume de coloscopies il conviendrait d'attendre après introduction du dosage de calprotectine ; à défaut, il est nécessaire d'essayer d'appréhender l'impact théorique que pourrait exercer ce dosage sur ce volume d'endoscopies, en partant pour ce faire du positionnement qui lui est destiné (figure 1) ; cette démarche tend alors à montrer que les deux enjeux envisagés par les professionnels pourraient se révéler contradictoires ; en effet, le recours à la calprotectine comme test complémentaire de 3^{ème} ligne et de vérification des bilans clinico-biologiques « négatifs » ne peut en théorie que rattraper des rechutes de MICI omises pour les adresser *in fine* à une endoscopie de vérification et augmenter ainsi le volume de ce type d'examen (figure 1) ; il paraît dès lors peu probable de pouvoir satisfaire les deux enjeux envisagés conjointement par les professionnels.

Il convient en outre de souligner que conformément aux demandes reçues et au cadrage réalisé en conséquence, **ce rapport ne traite que de la question du diagnostic de rechute de MICI** ; il n'est ainsi pas question dans ce rapport de prédiction à distance de rechutes (27-30), ni davantage question de diagnostic voire de prédiction de récurrence en contexte postopératoire (31, 32) ; les différences de contexte inflammatoire ou de classements médicaux sous-tendus par ces indications et celle ciblée par ce rapport ne rendent en effet les performances diagnostiques de calprotectine pas interopérables dans ces contextes qui ne font par ailleurs pas toujours appel aux mêmes méthodes d'essais (diagnostic vs prédiction notamment) (33).

2. Méthode

Ce rapport applique la méthode d'évaluation des actes professionnels de la HAS⁵⁶ et associe par conséquent une recherche systématique étendue des données objectives publiées (2000-2019) à un recueil de l'opinion argumentée des parties prenantes concernées. Cette évaluation de la HAS respecte par la même les standards méthodologiques qui ont été définis au niveau international pour les tests diagnostiques par les groupes *Cochrane*, *EUnetHTA*, *PRISMA-DTA* et *QUADAS 2* (annexe 1) (34-42).

2.1 Périmètre d'évaluation

2.1.1 Définition retenue à l'issue du cadrage

- **Indication à évaluer (Q)** : diagnostic étiologique d'une poussée de symptômes digestifs non sanglants venant interrompre une phase de rémission de MICI survenant sans CRP élevée⁵⁷.
- La **problématique** associée par les professionnels à cette indication a conduit à retenir deux questions d'évaluation à l'issue de la phase de cadrage (1), à savoir :
 - **question médicale principale (Qa)** : *le dosage de calprotectine permet-il d'identifier les rechutes de MICI qui auraient été préalablement omises par l'examen clinique et par un dosage sanguin normal de protéine C réactive (figure 1, cf. p5) ?*
 - **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 une poussée « fonctionnelle » ?*

2.1.2 Une contrainte de reformulation du questionnement médical d'évaluation (Qa)

La recherche bibliographique associée à ce rapport n'a identifié aucune étude répondant directement au questionnement médical soulevé par la demande des professionnels français, à savoir estimer **quelle part des rechutes** actuellement omises par le bilan clinique et biologique **pourrait être rattrapée** par un dosage de calprotectine de troisième ligne (Qa, annexes 2 et 3) : **il n'a donc été identifié en date de ce rapport aucune preuve directe démontrant que le dosage de calprotectine pourrait améliorer le diagnostic de rechute de MICI.**

A défaut, le périmètre d'évaluation prévu lors du cadrage a été élargi en recherchant des éléments de preuve indirecte de l'intérêt que pourrait avoir le dosage de calprotectine dans ce contexte. La recherche bibliographique de ce rapport a par conséquent été réorientée afin d'identifier les essais ayant estimé la sensibilité/spécificité du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (annexe 4). Ces données doivent permettre d'évaluer si le dosage de calprotectine pourrait être un **test fiable de tri des indications d'endoscopies** mises en œuvre pour distinguer les poussées fonctionnelles des rechutes de MICI (figure 1). Ce type de données ne permettra toutefois pas de définir en quelle proportion le diagnostic de rechute de MICI pourrait être plus fréquemment exact si la stratégie diagnostique actuelle (clinique, CRP) venait à être complétée par un dosage de calprotectine ; c'est en ce sens qu'il ne s'agit que d'éléments indirects de preuve. **Dans cette logique contrainte, le questionnement médical associé à cette évaluation a été reformulé comme suit (Qa) : le dosage de calprotectine permet-il de trier avec fiabilité les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?**

⁵⁶ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf

⁵⁷ En pratique, la question se posera de savoir si ces symptômes révèlent la survenue d'une poussée fonctionnelle ou sont, au contraire, le marqueur d'une rechute de MICI pouvant nécessiter une exploration endoscopique (cf. p. 13-14).

2.2 Recherche et analyse des données objectives publiées

► Recherche systématique et sélection bibliographique

Cette évaluation s'est appuyée sur une recherche bibliographique étendue (2000-2019) ciblant les bases automatisées usuelles (*Medline, Embase, Cochrane Library*) et de nombreux sites internet (annexe 2). L'évaluation de l'intérêt médical de la calprotectine (Qa) a conduit à rechercher les essais diagnostiques prospectifs ayant inclus des sujets référés pour un suivi d'activité endoscopique de MICI conduit majoritairement⁵⁸ en dehors d'un contexte postopératoire spécifique⁵⁹ (annexe 4). L'évaluation de l'impact organisationnel du dosage de calprotectine (Qb) s'est, quant à elle, appuyée sur la recherche d'essais prospectifs comparatifs de stratégies diagnostiques⁶⁰ (annexe 4).

► Critères d'évaluation

L'**intérêt diagnostique (Qa)** du dosage de calprotectine (test index) a été évalué dans ce rapport au travers de sa sensibilité/spécificité pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (test de référence) ; ces performances ont été définies en différenciant les sujets adultes et pédiatriques, le type de MICI suivi (Crohn vs RCH), ainsi que le seuil de positivité de calprotectine pris en compte⁶¹ (annexe 4) ; les estimations principales ont été produites à partir d'une méthode de méta-analyse par régression bivariée⁶² d'essais jugés à risque faible ou incertain de biais⁶³ ; des analyses secondaires de sensibilité ou en sous-groupe ont été planifiées afin d'explorer l'influence que pourraient avoir certains facteurs médicaux, techniques et méthodologiques sur les estimations principales ainsi produites⁶⁴ (annexe 4).

L'**intérêt organisationnel (Qb)** du dosage de calprotectine a été évalué au travers de son impact sur le volume d'endoscopies mises en œuvre en pratique dans un contexte de diagnostic de rechute de MICI ; l'observance et l'acceptabilité de ce dosage ont également été analysées dans ce contexte (annexe 4).

2.3 Recueil et analyse d'opinions externes

- **Opinions externes publiées** (annexe 2) : les avis d'agences nationales étrangères d'évaluation et les recommandations de bonne pratique émises par les organismes professionnels français et européens (ECCO) de gastro-entérologie ont été recherchés et, le cas échéant, analysés.
- **Consultations externes** (annexe 12) : les données objectives de ce rapport ont été complétées en recueillant l'opinion des parties prenantes professionnelles françaises concernées⁶⁵ (Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ; 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)).

⁵⁸ L'inclusion exclusive d'essais hors de tout contexte postopératoire n'a pas été faisable (prédominance d'essais ayant inclus une minorité de sujets liés à ce contexte spécifique ou critère inconstamment précisé).

⁵⁹ Les essais ayant inclus une majorité de MICI ayant fait l'objet d'une résection digestive ont été exclus (la demande des professionnels cible en effet la survenue d'une « rechute » et non celle d'une « récurrence » postopératoire (1) ; le suivi postopératoire de MICI requiert en outre l'utilisation de scores endoscopiques spécifiques, et la littérature générale fait état d'utilisation parfois nécessaire de seuils moindres et spécifiques à ce contexte afin de tenir compte de l'influence de résections iléocoliques antérieures (niveau moindre d'excrétion imputable aux résections digestives).

⁶⁰ Pratiques en cours vs pratiques en cours complétées par un dosage de calprotectine, cf. figure 1.

⁶¹ Triple extraction conduite par un évaluateur à l'aide de formulaires standardisés.

⁶² Ce modèle à effet aléatoire prend en compte la corrélation négative pouvant exister entre sensibilités et spécificités ; logiciel R (v3.4.1), module *mada*.

⁶³ Qualification établie après avoir analysé chaque essai inclus en regard des critères prévus par le QUADAS-2 qui a été adapté conformément aux recommandations en vigueur au contexte de cette évaluation (annexe 6) (41).

⁶⁴ Facteurs pris en compte dans les méta-analyses secondaires et exploratoires mises en œuvre : essais à risque élevé de biais ; technique de dosage de calprotectine ; score d'activité endoscopique ; inclusion exclusive de formes cliniques actives ou en rémission ; seuils de positivité de dosage distincts de ceux pris en compte en analyse principale.

⁶⁵ 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).

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 alors 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).

3. Résultats en population adulte



Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)

Sélection bibliographique	p. 20
Risques de biais associés aux essais identifiés	p. 20
Contraintes de méta-analyse	p. 22
Contexte médicoteknique des essais identifiés	p. 23
Résultats de méta-analyse	p. 29
Valeurs prédictives de calprotectine attendues en pratique	p. 34
Comparaisons directes au dosage de CRP	p. 36
Opinions publiées	p. 39

Observance et impact organisationnel du dosage de calprotectine (Qb)

Observance et acceptabilité du prélèvement fécal	p. 42
Impact sur le volume d'endoscopies mises en œuvre	p. 43

Opinions des parties prenantes consultées par la HAS p. 44

3.1 Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa)

3.1.1 Sélection bibliographique

La recherche bibliographique de ce rapport a identifié quatre méta-analyses ayant évalué l'intérêt du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI en population adulte (33, 43-45). Ces méta-analyses présentent trois limites principales (annexe 5) : elles reposent sur des recherches bibliographiques caduques qui n'ont pas tenu compte des deux à six dernières années de publication ; elles ont procédé à des sélections divergentes d'essais qu'elles ont majoritairement associées à un risque élevé de biais sans le plus souvent pour autant structurer leur analyse en fonction de cet écueil ; elles ont enfin amalgamé les sensibilités/spécificités de calprotectine qu'elles ont identifiées sans le plus souvent tenir compte des différences de seuil ou de classement médical⁶⁶ dont elles étaient issues, produisant ainsi des résultats peu voire non informatifs pour la pratique⁶⁷.

La HAS n'a pour ces raisons pas pu appuyer son évaluation sur ces méta-analyses antérieures ; une nouvelle recherche bibliographique a donc été conduite à partir des critères définis lors du cadrage en accord avec les parties prenantes professionnelles (annexe 2, 2000-2019) ; cette recherche a permis d'identifier **26 essais diagnostiques majoritairement monocentriques**⁶⁸ (figure 2, annexes 4 et 5) (51-77).

3.1.2 Risques de biais associés aux essais identifiés

L'analyse standardisée de la validité des 26 essais identifiés a conduit à constater que **80 % de ces essais**⁶⁹ **présentaient un risque élevé de biais, les 20 % restants étant liés à un risque incertain de biais** (QUADAS 2, annexe 6). Les estimations actuellement publiées présentent ainsi un risque élevé de surestimation des performances réelles de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI :

- **risque principal = biais d'interprétation** : dix-neuf des 26 essais identifiés ont recherché et choisi *a posteriori* leur seuil d'interprétation de calprotectine à partir des observations qu'ils ont réunies

⁶⁶ Mélange ponctuel d'essais ciblant un diagnostic de rechute de MICI ou la prédiction de cette rechute (46-48) ; inclusion d'essais ciblant non les rechutes de MICI mais plutôt les récidives postopératoires de MICI (49, 50).

⁶⁷ *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" (37).

⁶⁸ 14/26 essais européens dont trois conduits en France (Nancey *et al.* (51), Goutorbe *et al.* (52) et Buisson *et al.* (53, 54)) ; 3/26 essais multicentriques : Faubion *et al.* (55), Schoepfer *et al.* (56) et Magro *et al.* (57).

⁶⁹ 21/26 essais (les *items* du QUADAS-2 ont été adaptés au contexte de suivi de MICI (41)).

afin de maximiser ainsi volontairement les sensibilités/spécificités rapportées ; il est toutefois établi qu'une telle démarche à vocation uniquement exploratoire expose à un risque élevé de surestimation des performances réelles du marqueur ainsi évalué⁷⁰ (37, 78) ;

- incertitude principale = biais de sélection ? : contrairement aux recommandations STARD⁷¹ qui encadrent la publication d'études diagnostiques (42), une large majorité des essais identifiés n'a pas explicitement précisé les indications de suivi endoscopique prises en compte (cf. p. 22-23) et n'a pas non plus décrit le processus de sélection de sujets mis en œuvre⁷² (19/26 essais) ; ces essais ont pour ces raisons été associés à un risque incertain de biais de sélection.

Il convient enfin d'indiquer qu'aucun des essais identifiés n'a publié les tableaux de contingence⁷³ des estimations qu'ils ont rapportées ; la reconstitution de ces tableaux a alors conduit à constater qu'une part de ces essais avait exclu 10 à 20 % de leurs effectifs des estimations diagnostique de calprotectine qu'ils ont rapportées (facteur supplémentaire de risque de biais de sélection (51, 52, 54, 70)).

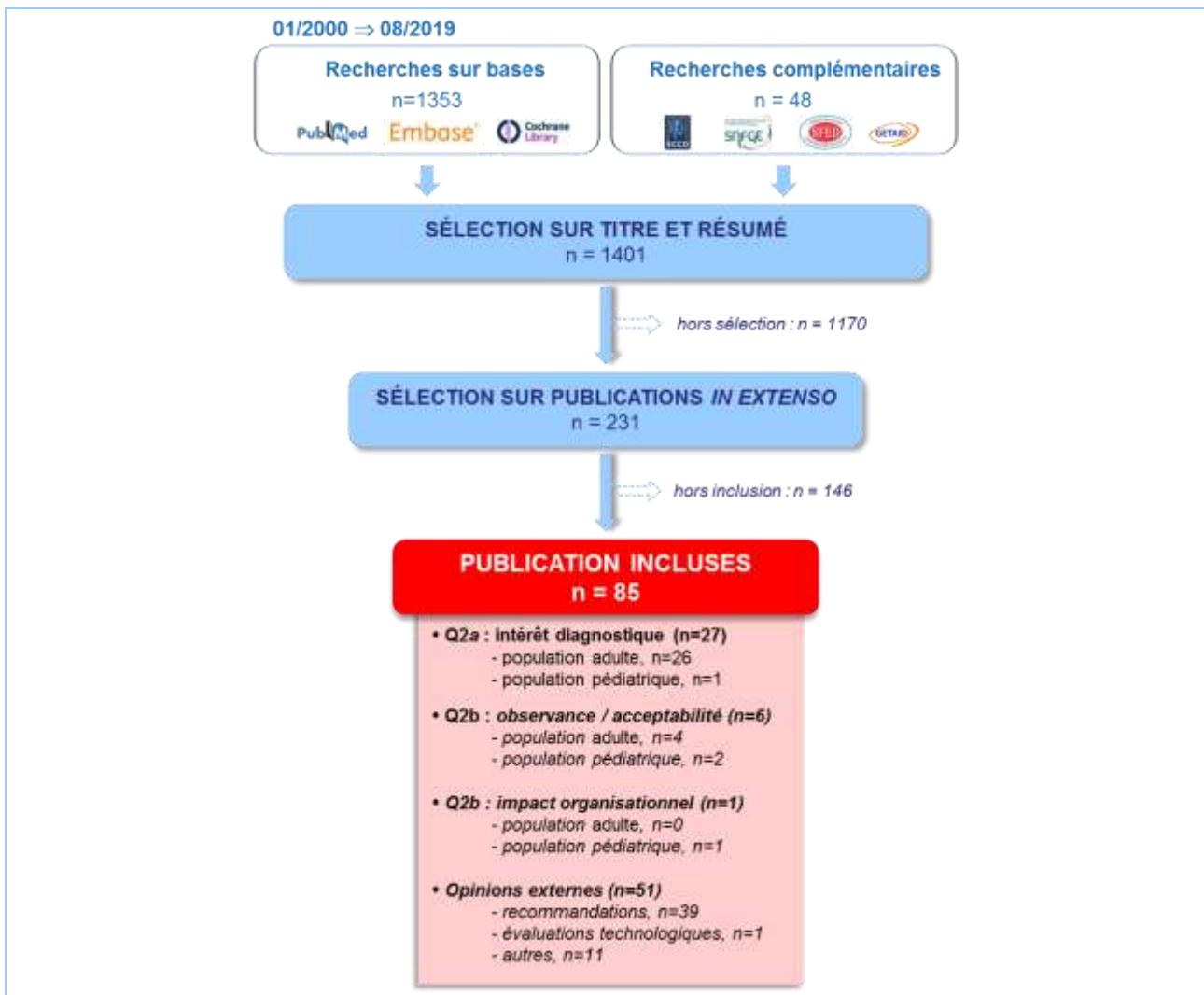


Figure 2 : diagramme de recherche et de sélection bibliographique (Qa & b).

⁷⁰ Conséquence d'un risque élevé de biais d'interprétation du dosage de calprotectine (annexe 6) ; ce risque est dans le cas présent d'autant plus important à prendre en compte qu'il s'agissait d'essais d'effectifs limités n'ayant appliqué aucune mesure visant à garantir la représentativité des sujets sélectionnés (indications d'inclusion imprécise, absence de description des flux de sélection de sujets et absence de description pertinente du profil clinique des sujets inclus (cf. p. 22)) ; une majorité des essais identifiés ne peut ainsi pas affirmer en définitive que les seuils qu'ils ont individuellement considérés comme optimaux ne l'étaient pas uniquement en raison du profil particulier de sujets qu'ils ont réunis.

⁷¹ Standards for Reporting Diagnostic Accuracy (STARD) (42).

⁷² Un seul essai présente un diagramme de sélection de ces sujets (flow chart) (71).

⁷³ Tableau présentant la répartition des dosages de calprotectine en résultats vrais/faux positifs/négatifs.

3.1.3 Une évaluation contrainte par la démarche exploratoire des essais publiés

Les **26 essais** identifiés ont interprété leurs dosages de calprotectine en fonction de **24 seuils différents** s'étendant de **15 à 400 µg/g** sans zone grise associée et ayant été le plus souvent choisis *a posteriori*. Cette démarche exploratoire soulève quatre problèmes principaux :

- elle est en premier lieu associée à un risque élevé de biais allant dans un sens de surestimation des performances de calprotectine (cf. *supra* (37, 78)) ;
- elle se révèle par ailleurs être autant source d'échec que d'incertitude, puisque cette démarche conduit en définitive à proposer de multiples seuils différents de calprotectine sans que ne soit expliqué ni discuté son manque de convergence, c'est-à-dire son incapacité à faire émerger un seuil consensuel de calprotectine ;
- cette démarche exploratoire limite les possibilités de méta-analyse faute d'estimations émises en nombre suffisant à partir d'un même seuil d'interprétation⁷⁴ (cf. ci-dessous) ;
- cette démarche limite en outre la portée des méta-analyses pouvant être conduites pour explorer l'influence du seuil choisi sur le niveau de performances diagnostiques de calprotectine ; il n'est en effet pas possible d'évaluer l'intérêt de chaque seuil en fonction d'un même « pool » d'essais ; le seuil n'est donc plus dans ce contexte la seule variable, ce qui limite alors les possibilités d'interprétation des éventuelles différences de performances diagnostiques qui pourraient être observées entre les méta-analyses conduites selon des seuils différents (les différences observées sont-elles dues aux différences de seuil ou à d'autres facteurs non contrôlables⁷⁵ ?) (79, 80).

Ces réserves et contraintes ont conduit à structurer la méta-analyse de ce rapport en fonction de trois orientations :

- il a été tout d'abord constaté que le seuil de 250 µg/g était le seul seuil à avoir été prévu au protocole de cinq essais à risque incertain de biais (tableaux 1-2) ; **la méta-analyse principale de ce rapport a donc été conduite en fonction de ce seuil de 250 µg/g** (annexes 6-7) ;
- constatant par ailleurs que certains des 23 autres seuils appliqués étaient numériquement proches et souhaitant éviter autant que possible toute déperdition des données de recherche clinique publiées, il a été décidé d'appliquer une tolérance de 10 % autour des seuils choisis par chaque essai⁷⁶ ; cette tolérance a alors permis de constituer quatre groupes d'au moins trois essais ayant appliqué un seuil de dosage de calprotectine de 50 µg/g (trois essais), de 100 µg/g (six essais), de 200 µg/g (cinq essais) et enfin de 250 µg/g (quatre essais en sus des cinq essais évoqués ci-dessus) ; les seuils de 50, 100 et 200 µg/g n'ont été décrits qu'à partir d'essais à risque élevé de biais, ils ne font donc l'objet dans ce rapport que de méta-analyses secondaires et exploratoires ; le seuil de 250 µg/g fait quant à lui l'objet à la fois de la méta-analyse principale de ce rapport (cf. *supra*, cinq essais) mais aussi d'une analyse de sensibilité incluant en plus les essais à risque élevé de biais ayant également appliqué ce seuil (cinq+quatre essais) ;
- parallèlement, neuf essais⁷⁷, tous à risque élevé de biais et d'effectifs limités (médiane, n=70), n'ont pas pu être pris en compte dans les méta-analyses de ce rapport en raison de leur recours isolé à un seuil atypique d'interprétation de calprotectine (estimations de chacun de ces essais présentées en annexe 8) ; par ailleurs, deux séries de résultats présentées dans les dix-sept essais retenus⁷⁸ n'ont pour la même raison pas pu être exploitées (annexe 8, les autres résultats exprimés dans ces essais selon les seuils 250/200/100/50 µg/g ont été pris en compte dans ce rapport).

⁷⁴ Il est nécessaire de disposer d'au moins trois essais par seuil pour mener une procédure de méta-analyse ; l'observation de 24 seuils différents au sein de 26 essais conduit par essence à ne pas pouvoir satisfaire ce minimum.

⁷⁵ Il ne sera pas possible de préciser si les éventuelles différences observées entre seuils sont le seul fait de ce facteur ou si elles sont imputables pour tout ou partie à d'autres facteurs incontrôlés qui se sont exprimés à la faveur de la diversité de regroupement d'essais pris en compte pour chaque seuil (le seuil ne sera pas en d'autres termes dans ce contexte la seule variable testée, le groupe d'essais réunis variant également d'un seuil à l'autre).

⁷⁶ Les résultats interprétés selon des seuils qui ne différaient pas de plus de 10 % ont été réunis en un groupe.

⁷⁷ Langhorst *et al.* (seuil : 30 µg/g) (58) ; Goutorbe *et al.* (seuil : 200 & 400 µg/g, Crohn) (52) ; Hart *et al.* (seuil : 170 µg/g ; RCH) (77) ; Mankowska *et al.* (seuil : 79,5 µg/g) (61) ; Dranga *et al.* (seuil : 15 µg/g) (65) ; Inokuchi *et al.* (seuil : 180 µg/g) (66) ; Hassan *et al.* (seuil : 58 µg/g) (69) ; Shi *et al.* (seuil : 155 µg/g) (72) ; Vazquez *et al.* (seuils : 71 µg/g) (73).

⁷⁸ Jusé *et al.*, seuil exploratoire concerné : 122 µg/g (70) ; Magro *et al.*, seuils : 150 et 300 µg/g (57).

3.1.4 Contexte médicoteknique des essais méta-analysés dans ce rapport

► Profil clinique hétérogène des sujets sélectionnés

Les dix-sept essais pris en compte dans les méta-analyses de ce rapport ont privilégié une démarche d'inclusion non sélective en recrutant leurs sujets quelle que soit leur indication de suivi endoscopique de MICI, sans le plus souvent préciser la proportion de sujets associés à chaque indication ainsi rencontrée (suspicion de rechute, contrôle thérapeutique, suivi de rémission clinique, dépistage de dysplasie,...). Les critères d'exclusion de ces essais ciblaient, quant à eux, par ordre décroissant la prise d'AINS ou d'aspirine jusqu'à un mois avant dosage (12/17 essais), la présence d'une infection gastro-intestinale (8/17), un antécédent de chirurgie digestive (8/17), un contexte de grossesse (7/17), de cancer colorectal (6/17), de colite indéterminée (4/17) ou d'incontinence urinaire⁷⁹ (4/17).

Dix des dix-sept essais méta-analysés ont inclus leurs sujets dans un contexte de suivi de maladie de Crohn (n=773, tableau 1). Ces sujets étaient âgés en moyenne de 30 à 40 ans ; ils présentaient une faible prédominance féminine et étaient liés pour un quart d'entre eux à un antécédent de résection digestive⁸⁰ (annexe 7). Le niveau d'activité clinique de ces sujets a été le plus souvent imprécisément décrit (8/10 essais) ; sous cette réserve, la moitié de ces essais semble avoir inclus une majorité de sujets liés à une activité clinique légère à modérée⁸¹ (n=344) (54, 55, 59, 70), l'autre moitié ayant inclus une majorité de sujets en rémission clinique (n=346) (51, 60, 68, 71). Dans ces séries, la localisation iléocolique de maladie de Crohn était plus fréquente (L3≈50 %) que ses formes isolées coliques (L2≈25 %) ou iléales (L1≈25 %) ; les formes luminales (B1≈68 %) prédominaient également vis-à-vis des phénotypes sténosants (B2≈17 %) et fistulisants (B3≈14 %), ces caractéristiques n'ayant toutefois été décrites que par quatre essais sur dix. Sept essais ont en outre décrit le profil thérapeutique de leurs sujets ; en moyenne, près de 40 % de ces sujets recevaient ainsi un traitement par immunomodulateur, les traitements par anti-TNF α (30 %), 5-ASA (30 %) et corticoïdes (30 %) étant un peu moins fréquents (annexe 7) ; les traitements médicamenteux concomitants des dosages de calprotectine n'étaient ainsi pas homogènes entre essais bien que leur influence sur le niveau de calprotectine ne soit pas explicitement établi ; il s'agit là par conséquent d'un facteur de confusion non maîtrisé dans les essais et donc non maîtrisable dans cette évaluation.

Quatorze des dix-sept essais méta-analysés dans ce rapport ont inclus des sujets dans le cadre d'un suivi de RCH (n=1434, tableau 2). La médiane d'âge par essai de ces sujets variait de 35 à 54 ans, une prédominance masculine ayant été le plus souvent rapportée. Sur l'ensemble des sujets inclus, les RCH étendues (E3≈50 %) se sont révélées plus fréquentes que les formes gauches (E2≈42 %) et les rectites isolées (E1≈6 %). Le niveau d'activité clinique de ces diverses formes a été apprécié à l'aide de cinq scores⁸² tendant à montrer que les essais réalisés avaient le plus souvent inclus une majorité de sujets en rémission clinique (9/14 essais, annexe 7), trois essais ayant en particulier exclusivement inclus ce profil de sujets (57, 64, 75). Le profil thérapeutique de ces sujets variait également d'un essai à l'autre constatant sur ce point qu'une majorité des sujets par essai recevait un traitement par 5-ASA, que moins d'un tiers d'entre eux suivait une prescription de corticoïdes ou d'anti-TNF α et qu'environ un quart suivait un traitement immunomodulateur (taux médian par essai, annexe 7).

⁷⁹ En raison d'un risque évoqué de contamination du prélèvement fécal (51, 56, 60, 62).

⁸⁰ Critère précisé pour 5/10 séries (54, 55, 60, 68, 74).

⁸¹ Score CDAI médian, 162-209 ; score HBI médian, 6-8 (19, 21, 81).

⁸² Mayo, SCCAI, UCDAI, Lichtiger, Rachmilewitz (annexe 7)(82).

Les essais disponibles ont le plus souvent amalgamé des sujets symptomatiques et asymptomatiques ; ainsi, et contrairement à la présentation qui en a été faite dans la méta-analyse antérieure de Mosli *et al.* (33), il n'est actuellement pas possible de limiter la sélection bibliographique à des essais n'ayant inclus que des sujets symptomatiques, bien que ces sujets correspondent à ceux ciblés par l'indication évaluée dans ce rapport (suspicion de rechute de MICI). Au-delà de cette inadéquation potentielle de contexte clinique, il ressort également que les essais réalisés ont le plus souvent privilégié, sans l'avoir argumenté, l'hypothèse selon laquelle la capacité de la calprotectine à distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI serait constante quel que soit le contexte clinique de dosage ; cette hypothèse implicite semble pourtant discutable, notamment parce que de nombreux essais ont observé une association imparfaite mais récurrente entre les niveaux de concentration de calprotectine et ceux d'activité clinique (annexe 5). Cette indifférenciation de contexte clinique privilégiée dans la littérature pourrait donc être inappropriée (risque de biais de spectre) et pourrait gêner en définitive l'identification des indications de dosage de calprotectine qui pourraient être les plus pertinentes pour le suivi de MICI.

► Modalités techniques hétérogènes de dosage de calprotectine

Les dix-sept essais pris en compte dans les méta-analyses de ce rapport ont eu recours à un prélèvement fécal unique qui a été quasi-systématiquement réalisé au cours de la semaine précédant l'examen endoscopique⁸³ pour être ensuite le plus souvent acheminé sous trois jours au laboratoire d'analyse. Le taux moyen d'échec de prélèvement fécal observé à cette occasion⁸⁴ avoisinait les 6 %. La quasi-totalité de ces prélèvements a fait l'objet d'un dosage par méthode ELISA à partir⁸⁵ de neuf troussees différentes dont les caractéristiques n'ont été que trop minoritairement décrites pour être analysées⁸⁶ (annexe 7). Les échecs de dosage n'ont été évoqués que par sept essais présentant un taux moyen d'échec de l'ordre de 0,3 %.

► Modalités techniques hétérogènes de définition du niveau d'activité endoscopique

Le statut actif à l'endoscopie des maladies de Crohn explorées a été affirmé de cinq façons différentes, soit en présence de tout type d'ulcération dans deux essais (n=141), soit en fonction de quatre seuils différents⁸⁷ de score SES-CD⁸⁸ dans les huit autres séries (n=632) (tableau 1). Si cette hétérogénéité reflète le manque actuel de consensus autour de ce critère (cf. p. 15), elle n'est pour autant pas neutre au regard de cette évaluation, puisque le seuil d'activité endoscopique pris en compte peut directement influencer les estimations de performances diagnostiques de calprotectine qui en découlent. Faubion *et al.* ont ainsi illustré⁸⁹ ce lien potentiel en montrant que le passage d'un seuil de 2 à 4 de SES-CD diminuait dans leur essai de plus de 10 % la proportion de sujets « actifs » pour augmenter en parallèle et avec la même amplitude la sensibilité de calprotectine (55) ; D'Haens *et al.* ont également rapporté des observations allant dans ce sens (59). Cette hétérogénéité de recherche clinique fragilise le bien-fondé médical de la méta-analyse de ce rapport puisqu'il ne peut pas être certifié que cela fasse encore sens pour la pratique d'amalgamer des

⁸³ Faubion *et al.* et Iwamoto *et al.* ont toléré respectivement un délai de 3 et 4 semaines entre le prélèvement fécal et l'exploration endoscopique (55, 74).

⁸⁴ Paramètre non précisé par près 80 % des essais ; prélèvement fécal qualifié le plus souvent d'inadéquat dans les essais faisant état d'échecs ; taux d'échecs mentionnés : 1,4 à 10,3 % ; taux médian : 7,8 % (56, 60, 64, 68, 71).

⁸⁵ Certains essais n'ont mentionné que le fabricant impliqué (annexe 7).

⁸⁶ Type d'anticorps utilisés précisés uniquement par l'essai de Nancey *et al.* (51) ; gammes de mesure utilisées précisées uniquement par un tiers des essais ayant alors fait le plus souvent état de gammes modérément étendues de dosage (100-1800 µg/g) ; type de dilutions mises en œuvres précisé par un quart des essais (cf. annexe 7).

⁸⁷ Seuils considérés : 1, 2, 3 ou 4 (annexe 7) ; près de 40 % des explorations endoscopiques ainsi recensées ont été interprétées en fonction d'un seuil SES-CD qui pourrait être jugé élevé (3 ou 4) au regard du seuil de « 2 » semblant plus fréquemment proposé dans la littérature (82, 83).

⁸⁸ Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD).

⁸⁹ Pour cet essai, les résultats associés au seuil SES-CD de « 2 » ont été prises en compte dans ce rapport.

essais qui ont défini aussi différemment le statut endoscopique actif/inactif des sujets qu'ils ont explorés. Il convient par ailleurs de souligner que la moitié des sujets de chaque essai a été associée à une forme endoscopique active de maladie de Crohn⁹⁰, ce taux médian étant inférieur au taux minimum attendu dans le contexte de suspicion de rechute de MICI ciblé par ce rapport⁹¹. Une majorité des valeurs prédictives publiées dans les essais identifiés ne semble donc pas transposable à la pratique française attendue exigeant dès lors pour ce critère de limiter l'analyse de ce rapport à des projections exploratoires (cf. p33-34).

De la même façon, le statut endoscopique actif des RCH explorées a été affirmé dans les séries analysées de six façons différentes à partir de seuils variables des scores de *Mayo* (≥ 1 (9/14 séries) ou ≥ 2 (3 série⁹²)), *UCEIS*⁹³ (≥ 1 (2 séries) ou ≥ 2 (1 série)), de *Baron* (≥ 2 , 1 série) ou encore de *Rachmilewitz* (≥ 3 , 1 série ; annexe 7). Cette variabilité n'est une fois de plus pas neutre puisque les essais ayant exprimé leurs résultats selon plusieurs scores ou seuils ont montré que cette variation pouvait modifier le statut actif/inactif de 20 à 40 % des sujets testés (57, 62, 64, 76) ; dans ces séries, les sensibilités⁹⁴ de calprotectine exprimées selon un même seuil⁹⁵ pouvaient alors varier dans des proportions pouvant ponctuellement atteindre 40 %. Les mêmes réserves doivent donc être émises dans ce rapport au sujet du sens médical incertain des méta-analyses consacrées au suivi endoscopique de RCH⁹⁶. Il convient par ailleurs de souligner que la proportion de sujets présentant une forme endoscopique active de RCH variait sensiblement d'un essai à l'autre et pouvait être inférieure au taux attendu dans le contexte de diagnostic de rechute de MICI ciblé par ce rapport⁹⁷. Ce rapport s'appuiera donc également pour le suivi de RCH sur des projections exploratoires des valeurs prédictives de calprotectine qu'il conviendrait d'attendre en pratique française (cf. p. 33-34).

► Conclusions de cette analyse médicotéchnique

Transposabilité des résultats d'essais disponibles à la pratique française attendue

Pour résumer l'ensemble de cette analyse et se conformer aux recommandations du *QUADAS-2* (annexe 7), il a été décidé de qualifier la transposabilité de chacun des dix-sept essais inclus dans les méta-analyses de ce rapport en fonction de trois caractères médicotéchniques « clés », à savoir :

- ▶ les sujets de chaque essai ont-ils été en majorité inclus pour une suspicion de rechute de MICI ?
- ▶ la trousse de dosage de calprotectine utilisée était-elle mentionnée ?
- ▶ le niveau d'activité endoscopique des sujets inclus a-t-il été défini en fonction des critères proposés par les parties prenantes professionnelles consultées lors de la phase de cadrage ?

Cette analyse a conduit à constater qu'aucun des essais identifiés ne peut être associé à une transposabilité « vraisemblable » à la pratique française attendue ; cette transposabilité apparaît au contraire le plus souvent « problématique », que ce soit en contexte de suivi de maladie de Crohn (8/10 essais) ou en contexte de suivi de RCH (11/14 essais). Il convient en outre de souligner que tous les essais actuellement disponibles ont recruté leurs sujets en centre tertiaire de

⁹⁰ Proportion de sujets présentant une activité endoscopique de maladie de Crohn : % médian, 54 % ; étendue, 35-88 %.

⁹¹ De 60 à 90 % des sujets devraient présenter une activité endoscopique lors de poussée de symptômes venant interrompre une phase de rémission (cf. p. 13).

⁹² Yamaguchi *et al.* et Hiraoka *et al.* ont présenté leurs résultats du même seuil de calprotectine (200 µg/g) mais en fonction des seuils 1 et 2 du sous-score endoscopique de *Mayo* ; afin de limiter l'hétérogénéité des méta-analyses de ce rapport, seuls les résultats exprimés en fonction du seuil « 1 » ont été pris en compte.

⁹³ *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)*.

⁹⁴ La variabilité de spécificité de calprotectine constatée en parallèle était moindre (< 5 %).

⁹⁵ Uniquement pour les séries de Yamaguchi *et al.* et de Magro *et al.* (57, 64) ; Hiraoka *et al.* et Scaoili *et al.* ont fait simultanément varier le seuil du sous-score de *Mayo* et le seuil d'interprétation de calprotectine.

⁹⁶ Exprimer des sensibilités/spécificité de détection de circonstances endoscopiques potentiellement aussi distinctes a-t-il encore un sens explicite pour guider les pratiques attendues ?

⁹⁷ Proportion de sujets présentant une activité endoscopique de RCH : étendue, 28-82 %.

soins (service hospitalier spécialisé de gastro-entérologie) ; cette démarche homogène mais exclusive ne permettra pas d'extrapoler sans incertitude supplémentaire leurs résultats à d'autres contextes éventuels de pratique (centres primaires ou secondaires de soins notamment).

L'hétérogénéité clinique et technique observée pourrait-elle avoir influencé les estimations diagnostiques de chaque essai ?

L'hétérogénéité des profils cliniques inclus⁹⁸ et des techniques de dosage de calprotectine se répercutent au final sur le niveau médian de concentration de calprotectine observé dans chaque essai (figure 3, annexe 7) : ce niveau médian variait en effet de 175 à 695 $\mu\text{g/g}$ en contexte de maladie de Crohn⁹⁹ et il variait de 36 à 1873 $\mu\text{g/g}$ en contexte de RCH¹⁰⁰. La diversité des seuils optimaux de dosage choisis *a posteriori* dans chaque essai trouve ici une vraisemblable explication. Cette variabilité inter-essai marquée expose au-delà **la méta-analyse de ce rapport à un risque élevé d'hétérogénéité ; elle l'expose donc en d'autres termes à un risque élevé de ne pouvoir produire que des estimations incertaines.**

Il convient en outre d'observer que dans ce tableau hétérogène, quelques séries de résultats se distinguent particulièrement en contexte de RCH en raison de leur niveau médian de calprotectine « atypiquement élevé »¹⁰¹ ou au contraire « atypiquement bas »¹⁰². Dès lors, et si cela s'avère possible¹⁰³, des analyses de sensibilité seront mises en œuvre afin d'évaluer l'influence que pourraient avoir ces séries « atypiques » sur les méta-analyses de ce rapport.

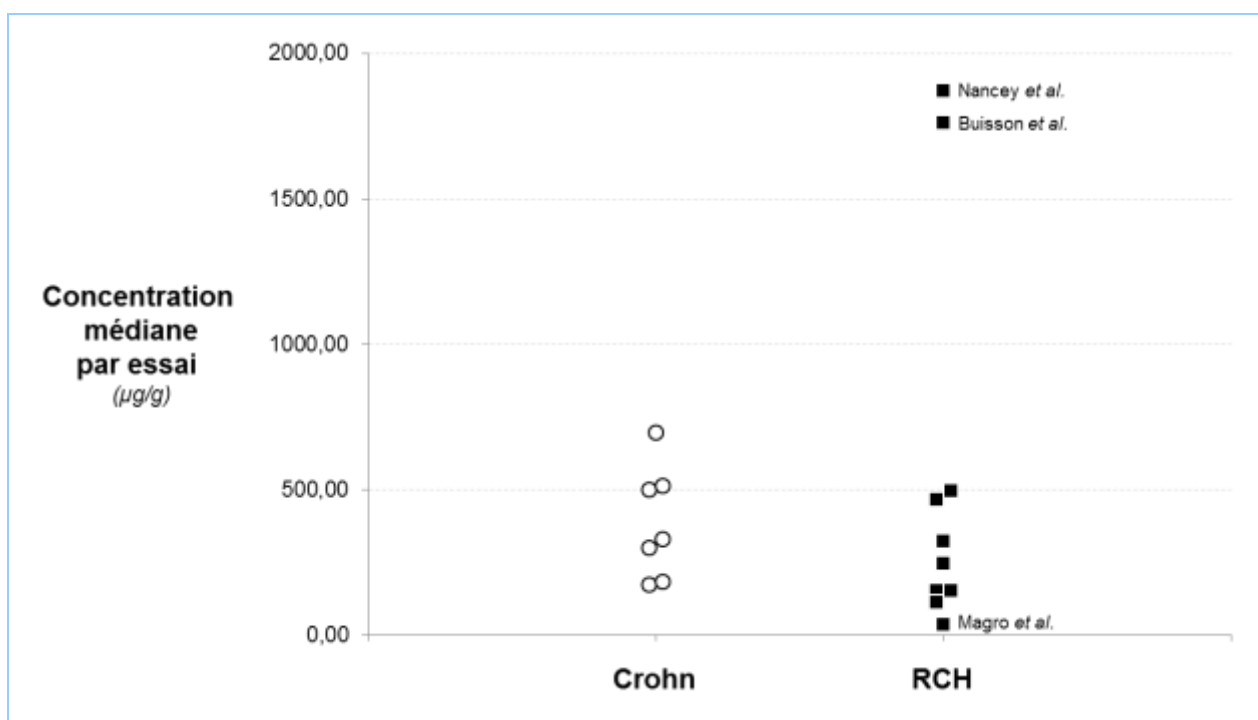


Figure 3. Distribution des concentrations médianes de calprotectine fécale rapportées dans les dix-sept essais méta-analysés dans ce rapport.

⁹⁸ Variabilité des indications de suivi prises en compte ; variabilité des topographies et phénotypes lésionnels réunis ; variabilité des profils d'activité clinique pris en compte ; variabilité des profils thérapeutiques sous-jacents.

⁹⁹ Médiane par essai : 330 $\mu\text{g/g}$, 7/10 séries ayant renseigné ce critère.

¹⁰⁰ Médiane par essai : 284 $\mu\text{g/g}$, 10/14 séries ayant renseigné ce critère.

¹⁰¹ Nancey *et al.*, Buisson *et al.* (figure 3).

¹⁰² Magro *et al.* (« ACERTIVE study », essai multicentrique conduit sous l'égide de l'organisme professionnel portugais dédié aux MICI) ; le niveau médian de calprotectine de cet essai (36,4 $\mu\text{g/g}$) est inférieur au seuil de 50 $\mu\text{g/g}$ le plus souvent proposé pour conclure à l'absence de tout processus inflammatoire lors du diagnostic initial de MICI (1).

¹⁰³ Sous réserve de pouvoir disposer de plus de trois séries de résultats pour le seuil d'interprétation concerné.

Tableau 1. Caractéristiques clés des essais diagnostiques adultes menés en contexte de suivi de maladie de Crohn (détails en annexe 7).

		Profil d'essai		Population		Dosage de calprotectine		Endoscopie de référence		
		risque de biais	transposabilité	n*=	rémission clinique (%)	technique	seuil (µg/g)	score	seuil activité	actifs (%)
D'Haens et al.	(59)	?	?	87	< 50	Elisa	250	Ulcère ?	0	74
Faubion et al.	(55)	✖	✖	151	< 50	Elisa	100	SES-CD	≥ 2	46
Nancey et al.	(51)	✖	✖	67	> 50	Elisa	100/250	SES-CD	≥ 3	49
Schaffer et al.	(60)	✖	✖	135	63,7	Elisa	250	SES-CD	≥ 4	63
Buisson et al.	(54)	✖	?	43	< 50	Elisa	250	Ulcère ?	0	43
Bodelier et al.	(67)	?	✖	46	nr	Elisa	250	SES-CD	≥ 4	38
Chen et al.	(68)	?	✖	56	60,7	Elisa	250	SES-CD	≥ 4	63
Jusué et al.	(70)	✖	✖	41	25	Elisa	≈100	SES-CD	≥ 1	54
Ma et al.	(71)	?	✖	40	77,5	Elisa	250	SES-CD	≥ 1	35
Iwamoto et al.	(74)	✖	✖	69	nr	Fluorescence	≈100	eSES-CD	≥ 1	88

Niveau de risque de biais : faible / incertain / élevé ; transposabilité : vraisemblable / incertaine / problématique.
nr : critère non renseigné / * : effectifs de sujets pris en compte par les estimations diagnostiques publiées du dosage de calprotectine fécale.

Tableau 2. Caractéristiques clés des essais diagnostiques adultes menés en contexte de suivi de rectocolite hémorragique (détails en annexe 7).

		Profil d'essai		Population		Dosage de calprotectine		Endoscopie de référence		
		risque de biais	transposabilité	n*=	rémission clinique (%)	technique	seuil (µg/g)	score	seuil activité	actifs (%)
D'Haens et al.	(59)	?	✘	39	> 50	Elisa	250	Mayo	≥ 1	79
Nancey et al.	(51)	✘	✘	54	< 50	Elisa	100/250	Rachmilewitz	≥ 3	64
Schoepfer et al.	(56)	✘	✘	225	28	Elisa	50	Baron	≥ 2	76
Scaoili et al.	(62)	✘	✘	118	67,7	Elisa	≈100 ≈250	Mayo	≥ 1 ≥ 2	54
Theede et al.	(63)	✘	?	118	35	Elisa	≈200	Mayo	≥ 1	73
Yamaguchi et al.	(64)	✘	✘	105	100	Fluorescence	≈200	Mayo	≥ 1	50
Buisson et al.	(54)	?	?	32	< 25	Elisa	250	Mayo	≥ 2	72
Bodelier et al.	(67)	?	?	33	nr	Elisa	250	Mayo	≥ 1	82
Chen et al.	(68)	?	✘	45	56,8	Elisa	250	Mayo	≥ 3	73
Jusué et al.	(70)	✘	✘	43	68,5	Elisa	50/≈100	Mayo	≥ 1	37
Ma et al.	(71)	?	✘	40	52,5	Elisa	250	UCEIS	≥ 1	40
Magro et al.	(57)	✘	✘	370	100	Elisa	50/100/200 /250	Mayo	≥ 1	26
Mine et al.	(75)	✘	✘	60	100	Elisa	≈200	Mayo	≥ 1	70
Hiraoka et al.	(76)	✘	✘	152	74	Elisa	≈200	Mayo	≥ 1	49

3.1.5 Résultats de méta-analyse

► Observations générales

Neuf méta-analyses ont pu être conduites à partir des dix-sept essais diagnostiques identifiés (tableau 3, figures 4 à 5). La plupart de ces méta-analyses¹⁰⁴ porte sur le suivi de RCH alors que d'un point de vue contextuel, le besoin médical principal semble davantage concerner le suivi de la maladie de Crohn (cf. p. 13). Dans ces méta-analyses¹⁰⁵, la **sensibilité** de calprotectine précise la capacité de ce marqueur à identifier des **formes endoscopiques actives** de MICI, alors que sa **spécificité** renvoie à sa capacité d'identification des **rémissions endoscopiques ou des états de cicatrisation muqueuse**, selon l'acceptation et le seuil endoscopique privilégiés par les auteurs (tableaux 1 et 2).

L'intérêt de chaque seuil de calprotectine n'est le plus souvent décrit que par trois à cinq essais associés à des estimations imprécises¹⁰⁶ par manque d'effectif¹⁰⁷ (variabilité intra-essai). À cela s'ajoute **une hétérogénéité inter-essai le plus souvent majeure** (figure 4). Ces deux limites concourent au final à rendre les résultats des méta-analyses imprécis : les sensibilités/spécificités estimées dans ces méta-analyses sont en effet assorties en moyenne d'une incertitude d'environ 30 %¹⁰⁸, cette incertitude pouvant atteindre jusqu'à 50 % pour certains seuils (tableau 3) ; il s'agit là d'une limite majeure des données actuellement disponibles.

► Méta-analyse principale et analyses associées

La méta-analyse principale de ce rapport évalue l'intérêt du **dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g** ; cet intérêt ne peut être estimé qu'à partir de quatre à cinq essais à risque incertain de biais ayant réuni un effectif restreint d'environ 200 sujets (tableau 3). Sous ces réserves et pour ce seuil, cette méta-analyse principale montre qu'**en moyenne, le dosage de calprotectine pourrait omettre 20 à 25 % des formes endoscopiques actives de MICI et pourrait conduire en parallèle à qualifier à tort de forme endoscopique active de MICI près de 25 % des formes inactives rencontrées** ; l'incertitude des données actuelles est telle qu'il n'est pas possible d'exclure que chacune de ces erreurs puisse atteindre en moyenne 50 %¹⁰⁹, en premier lieu en contexte de maladie de Crohn (tableau 3).

Il était prévu de préciser cette méta-analyse principale par plusieurs analyses en sous-groupes et analyses de sensibilité (annexe 4) :

- le manque d'essais conduits selon ce seuil de 250 µg/g n'a toutefois pas permis de réaliser les analyses en sous-groupes envisagées pour essayer d'expliquer l'hétérogénéité inter-essais observée pour ce seuil (tableau 3) ; il n'est donc pas possible d'identifier d'éventuel facteur technique ou clinique qu'il conviendrait de prendre davantage en compte à l'avenir pour orienter au mieux la recherche clinique restant à mener autour de ce marqueur ;
- une seule analyse de sensibilité a pu être menée selon ce seuil de 250 µg/g et uniquement en contexte de RCH, en excluant pour ce faire les résultats de l'essai de Buisson *et al.* en raison de son niveau médian de concentration de calprotectine atypiquement élevé¹¹⁰ (cf. p. 26 ; figure 3) ; cette exclusion n'a modifié qu'à la marge¹¹¹ les estimations principales émises.

¹⁰⁴ Six méta-analyses sur les neuf ayant pu être réalisées (tableau 3).

¹⁰⁵ Pour garantir un sens commun aux sensibilités/spécificités méta-analysées, il a été nécessaire de renverser la logique privilégiée dans les publications de Theede *et al.*, Yamaguchi *et al.*, Ma *et al.* et Hiraoka *et al.* pour qui la sensibilité de calprotectine désignait sa capacité d'identification des rémissions endoscopiques ou des états de cicatrisation muqueuse (63, 64, 71, 76).

¹⁰⁶ Étendue médiane des intervalles de confiance associés à chaque estimation : (sensibilité ; 0,25) vs (spécificité ; 0,37) (Crohn) ; (sensibilité ; 0,22) vs (spécificité ; 0,32) (RCH) ; médiane globale indifférenciée : 0,28.

¹⁰⁷ Cf. effectif par essai présenté dans les tableaux 1 et 2.

¹⁰⁸ *I.e.*, étendues des intervalles de confiance à 95 % associés aux sensibilités/spécificités méta-analysées.

¹⁰⁹ Borne inférieure des intervalles de confiance à 95 % associés aux estimations de sensibilité/spécificité (tableau 3).

¹¹⁰ Les essais de Nancey *et al.* et de Magro *et al.* qui avaient été également identifiés comme atypiques sur ce point (cf. p. 26) n'ont pas été pris en compte en analyse principale car ils sont associés à un risque élevé de biais ; ces essais

► Méta-analyses secondaires tenant compte des essais à risque élevé de biais

Maladie de Crohn

Deux analyses exploratoires ont pu être menées **en contexte de maladie de Crohn** selon des seuils de **250 et 100 µg/g** (tableau 3, figure 4, annexe 9) :

- pour le seuil de 250 µg/g, l'ajout de trois essais à risque élevé de biais n'a pas modifié de façon évidente les estimations obtenues en méta-analyse principale selon ce même seuil¹¹² ;
- le recours à un seuil de 100 µg/g pourrait, quant à lui, augmenter la sensibilité de calprotectine de quelques pourcents pour diminuer en parallèle sa spécificité jusqu'à 20 % ; même si ce potentiel effet seuil paraît cohérent¹¹³, il convient de ne considérer ces comparaisons que comme préliminaires, sachant qu'elles ne sont qu'indirectes¹¹⁴ et qu'elles ne reposent que sur des données à risque élevé de biais ; en d'autres termes, il semble que les données actuelles en contexte de maladie de Crohn soient en faveur d'un seuil de 250 µg/g mais ces données sont encore insuffisamment nombreuses et valides pour pouvoir certifier cette supériorité de façon définitive.

Rectocolite hémorragique

Quatre analyses exploratoires ont pu être menées **en contexte de RCH** selon des seuils de **250, 200, 100 et 50 µg/g** (tableau 3, figure 4, annexe 9). Ces analyses ne trouvent pas d'interprétation évidente : s'il apparaît en effet qu'une diminution de seuil en dessous de 250 µg/g pourrait réduire la spécificité de calprotectine, son influence sur la sensibilité de ce marqueur reste par contre impossible à discerner en raison des divergences d'évolution observées entre seuils¹¹⁵ (tableau 3). Le caractère « indirect » de ces comparaisons¹¹⁶, leur dépendance à des données à risque élevé de biais et l'hétérogénéité des contextes cliniques et techniques sous-jacents contribuent ainsi à mettre ces analyses exploratoires en échec : l'interaction non maîtrisable de tous ces facteurs ne permet pas au final d'isoler le seuil d'interprétation comme seule variable des performances de calprotectine ; cet écueil empêche alors d'identifier sur des bases objectives le seuil de calprotectine qu'il conviendrait de privilégier en pratique lors de suspicion de rechute de RCH (tableau 3).

n'ont été considérés qu'au travers de la méta-analyse exploratoire conduite selon un seuil de 250 µg/g en contexte de RCH.

¹¹¹ Augmentation de l'incertitude par diminution du nombre de résultats pris en compte, cf. tableau 3.

¹¹² Réduction de l'intervalle de confiance d'indices centraux de sensibilité/spécificité non modifiés.

¹¹³ Le dosage de calprotectine est un test quantitatif dont le résultat augmente en théorie avec l'intensité de l'inflammation sous-jacente, c'est-à-dire avec le statut « malade » ; plus le seuil de positivité pris en compte est alors abaissé, plus on identifiera en théorie les « malades » associés à une faible inflammation et donc plus la sensibilité estimée de calprotectine devrait être élevée ; à l'inverse, l'abaissement de ce seuil risque en théorie de déclarer les sujets « sains » présentant les concentrations les plus élevées comme malades et donc plus la spécificité de calprotectine devrait diminuer.

¹¹⁴ Les essais associés aux seuils de 250 et 100 µg/g sont tous distincts (figure 4).

¹¹⁵ La diminution de seuil induit tantôt une augmentation de sensibilité, tantôt une diminution de sensibilité (sens alors contraire à l'évolution théorique attendue).

¹¹⁶ Pour rappel, l'intérêt diagnostique de chaque seuil n'est pas estimé selon un même pool d'essais (cf. p. 21).

Tableau 3. Estimations par méta-analyse des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.

	MALADIE DE CROHN					RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE				
	seuil µg/g	essais N=	effectif n=	sensibilité Se [IC 95 %]	spécificité Sp [IC 95 %]	seuil µg/g	essais N=	effectif n=	sensibilité Se [IC 95 %]	spécificité Sp [IC 95 %]
Méta-analyse principale										
Essais à risque incertain de biais	250	4	229	0,76 [0,48-0,91]	0,72 [0,49-0,87]	250	5	189	0,80 [0,72-0,87]	0,76 [0,52-0,90]
ANALYSES EN SOUS-GROUPE										
<i>ELISA vs fluorescence</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Score d'activité endoscopique</i>	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
<i>Sujets actifs vs inactifs</i>	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
ANALYSES DE SENSIBILITE										
<i>Exclusion du/des essai(s) lié(s) à une concentration médiane atypiquement élevée de calprotectine</i>	-	-	-	-	-	250	4	157	0,80 [0,71-0,87]	0,78 [0,46-0,94]
META-ANALYSES EXPLORATOIRES										
	250	7	474	0,76 [0,63-0,85]	0,72 [0,59-0,82]	250	8	724	0,78 [0,62-0,89]	0,81 [0,70-0,89]
	-	-	-	-	-	200	5	805	0,65 [0,43-0,82]	0,78 [0,72-0,82]
<i>Amalgame d'essais à risque incertain & élevé de biais</i>	100	4	323	0,81 [0,64-0,92]	0,52 [0,39-0,57]	100	4	585	0,89 [0,53-0,98]	0,76 [0,60-0,87]
	-	-	-	-	-	50	3	638	0,82 [0,55-0,94]	0,77 [0,60-0,88]

? : Analyse non réalisable faute d'essais en nombre suffisant dans chaque sous-groupe / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

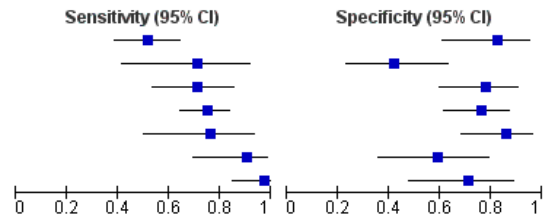
SENSIBILITE/SPECIFICITE DU DOSAGE DE CALPROTECTINE FECALE

représentation graphique de la variabilité inter- et intra-études

MALADIE DE CROHN : 10 essais, n=773

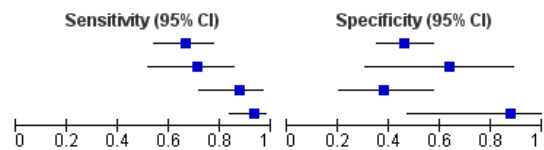
Seuil : 250 µg/g

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
D'Haens (Crohn) 2012	33	4	31	19	0.52 [0.39, 0.64]	0.83 [0.61, 0.95]
Ma (Crohn) 2017	10	15	4	11	0.71 [0.42, 0.92]	0.42 [0.23, 0.63]
Nancey (Crohn) 2013	25	7	10	25	0.71 [0.54, 0.85]	0.78 [0.60, 0.91]
Schaffer (Crohn) 2014	64	12	21	38	0.75 [0.65, 0.84]	0.76 [0.62, 0.87]
Bodelier (Crohn) 2017	13	4	4	25	0.76 [0.50, 0.93]	0.86 [0.68, 0.96]
Buisson (Crohn) 2016	19	9	2	13	0.90 [0.70, 0.99]	0.59 [0.36, 0.79]
Chen (Crohn) 2017	34	6	1	15	0.97 [0.85, 1.00]	0.71 [0.48, 0.89]



Seuil : 100 µg/g

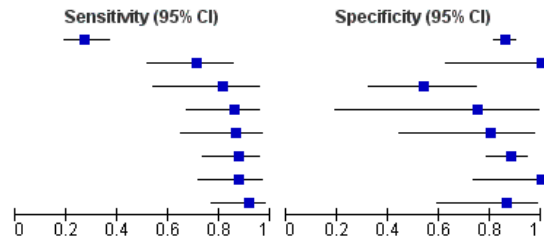
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Faubion (Crohn) 2013	46	44	23	38	0.67 [0.54, 0.78]	0.46 [0.35, 0.58]
Jusue (Crohn) 2017	22	4	9	7	0.71 [0.52, 0.86]	0.64 [0.31, 0.89]
Nancey (Crohn) 2013	29	18	4	11	0.88 [0.72, 0.97]	0.38 [0.21, 0.58]
Iwamoto (Crohn) 2018	57	1	4	7	0.93 [0.84, 0.98]	0.88 [0.47, 1.00]



RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE : 14 essais, n=1434

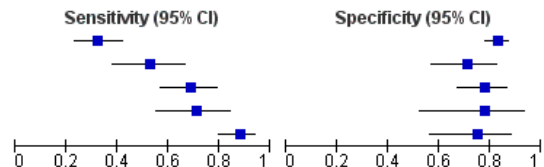
Seuil : 250 µg/g

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Magro (RCH) 2017	29	37	76	228	0.28 [0.19, 0.37]	0.86 [0.81, 0.90]
D'Haens (RCH) 2012	22	0	9	8	0.71 [0.52, 0.86]	1.00 [0.63, 1.00]
Ma (RCH) 2017	13	11	3	13	0.81 [0.54, 0.96]	0.54 [0.33, 0.74]
Bodelier (RCH) 2017	24	1	4	3	0.86 [0.67, 0.96]	0.75 [0.19, 0.99]
Buisson (RCH) 2016	19	2	3	8	0.86 [0.65, 0.97]	0.80 [0.44, 0.97]
Scaoulli (RCH) 2015	36	9	5	68	0.88 [0.74, 0.96]	0.88 [0.79, 0.95]
Chen (RCH) 2017	29	0	4	12	0.88 [0.72, 0.97]	1.00 [0.74, 1.00]
Nancey (RCH) 2013	32	2	3	13	0.91 [0.77, 0.98]	0.87 [0.60, 0.98]



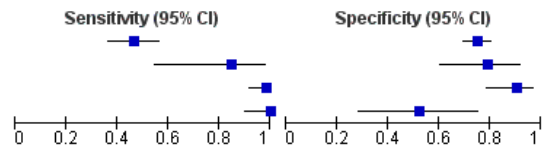
Seuil : 200 µg/g

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Magro (RCH) 2017	34	45	71	220	0.32 [0.24, 0.42]	0.83 [0.78, 0.87]
Yamaguchi (RCH) 2015	28	15	25	37	0.53 [0.39, 0.67]	0.71 [0.57, 0.83]
Hiraoka (RCH) 2018	51	17	23	61	0.69 [0.57, 0.79]	0.78 [0.67, 0.87]
Mine (RCH) 2018	30	4	12	14	0.71 [0.55, 0.84]	0.78 [0.52, 0.94]
Theede (RCH) 2015	76	8	10	24	0.88 [0.80, 0.94]	0.75 [0.57, 0.89]



Seuil : 100 µg/g

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Magro (RCH) 2017	49	66	56	199	0.47 [0.37, 0.57]	0.75 [0.69, 0.80]
Jusue (RCH) 2017	11	6	2	23	0.85 [0.55, 0.98]	0.79 [0.60, 0.92]
Scaoulli (RCH) 2015	65	5	1	47	0.98 [0.92, 1.00]	0.90 [0.79, 0.97]
Nancey (RCH) 2013	35	9	0	10	1.00 [0.90, 1.00]	0.53 [0.29, 0.76]



Seuil : 50 µg/g

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Magro (RCH) 2017	62	98	43	167	0.59 [0.49, 0.69]	0.63 [0.57, 0.69]
Jusue (RCH) 2017	11	6	2	23	0.85 [0.55, 0.98]	0.79 [0.60, 0.92]
Schoepfer (RCH) 2013	160	7	14	44	0.92 [0.87, 0.96]	0.86 [0.74, 0.94]

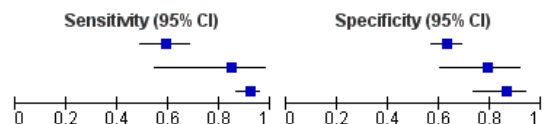


Figure 4. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (RCH). TP/FP : true/false positives ; TN/FN : true/false négatives ; 95 % CI : intervalles de confiance à 95 % (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane).

SENSIBILITE/SPECIFICITE DU DOSAGE DE CALPROTECTINE FECALE

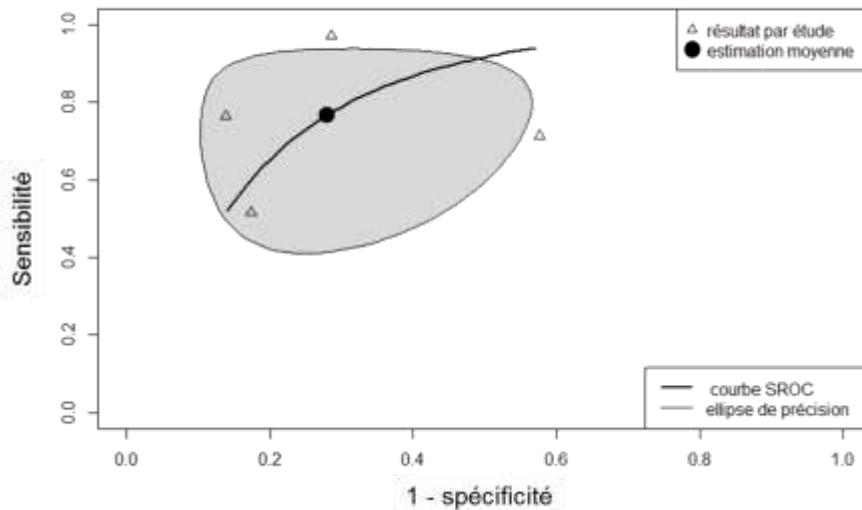
Méta-analyses par modèle bivarié (logiciel R v 3.4.1, package mada)

CROHN

ANALYSE PRINCIPALE

seuil :

250 µg/g



Sensibilité

0,76

[0,48-0,91]

Spécificité

0,72

[0,49-0,87]

AUC

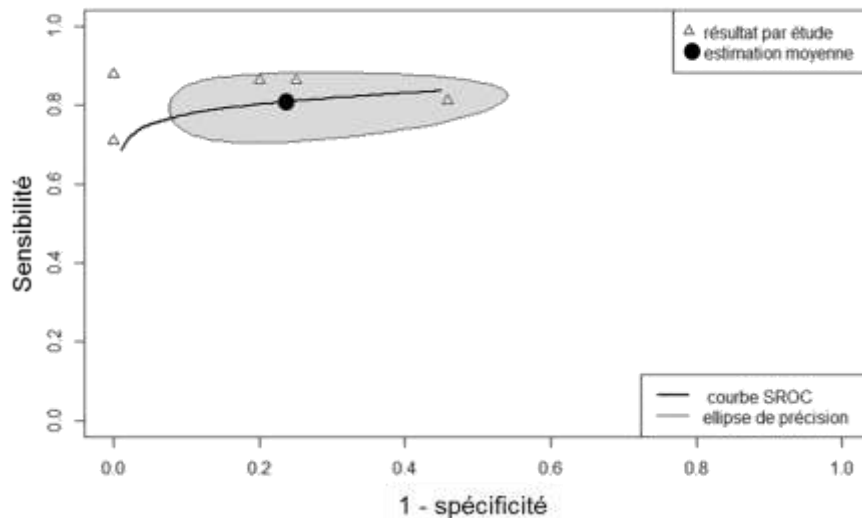
0,803

RCH

ANALYSE PRINCIPALE

seuil :

250 µg/g



Sensibilité

0,80

[0,72-0,87]

Spécificité

0,76

[0,52-0,90]

AUC

0,829

Figure 5. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; représentation dans le plan ROC des sensibilités/spécificités estimées par étude (triangles évidés) et de la sensibilité/spécificité moyenne estimées par méta-analyse selon un modèle bivarié (point noir plein associé à une ellipse grisée) ; courbe SROC (AUC, aire sous courbe) ; logiciel R v 3.4.1, package « mada ».

3.1.6 Influence du contexte épidémiologique-clinique de pratique attendue

La méta-analyse principale de ce rapport a estimé que **pour un seuil de 250 µg/g**, le dosage de calprotectine pourrait omettre en moyenne 25 % des formes endoscopiques actives de MICI et pourrait conduire à qualifier à tort de formes endoscopiques actives de MICI 25 à 50 % des poussées fonctionnelles rencontrées (tableau 3, figures 5). Il est alors possible d'estimer dans cette partie comment ces performances pourraient se projeter sous forme de valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP, tableau 4, figure 6), sachant que les rechutes et donc les formes endoscopiques actives de MICI devraient être largement majoritaires parmi les sujets testés : l'hypothèse a en effet été émise au début de ce rapport que ces rechutes pourraient expliquer 60 à 90 % des poussées de symptômes observées (cf. p. 13 ; modalités exploratoires de projection détaillées en annexe 10) (38, 84, 85).

Tableau 4. Projections exploratoires des valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP) du dosage de calprotectine attendues en pratique.

		CROHN			RCH		
Probabilité pré-dosage de forme endoscopique active de MICI cible		0,60	0,75	0,90	0,60	0,75	0,90
VPN minimale attendue	valeur minimale attendue (%)	53	36	16	68	52	26
	valeur maximale attendue (%)	78	64	38	73	57	31
VPP minimale attendue	valeur minimale attendue (%)	73	84	94	73	84	94
	valeur maximale attendue (%)	85	92	97	92	96	98

La **VPN**¹¹⁷ de calprotectine quantifie la proportion de formes endoscopiques inactives de MICI qu'il conviendra d'associer aux résultats négatifs de ce dosage ; cette VPN précise ainsi le degré de confiance qu'un praticien pourra accorder à un dosage négatif de calprotectine pour écarter sa suspicion de rechute de MICI et décider sur cette base de ne pas référer le sujet concerné vers d'autres explorations, notamment endoscopiques. En l'espèce, **le degré de confiance qu'il conviendrait d'accorder à ce type de raisonnement pourrait n'être que limité** : la VPN de calprotectine pourrait en effet être systématiquement inférieure à 75 %, ce qui signifie qu'au moins un quart des dosages négatifs observés pourrait masquer en réalité des formes actives de MICI non détectées ; et si les poussées fonctionnelles sont à l'origine de moins du quart des poussées observées, alors plus du tiers à plus de la moitié des dosages négatifs de calprotectine pourraient impliquer en réalité des formes endoscopiques actives de MICI non détectées (VPN < 57-64 %).

La **VPP**¹¹⁸ de calprotectine précise, quant à elle, la proportion de formes endoscopiques actives de MICI qu'il conviendra d'associer aux résultats positifs de ce dosage ; la VPP précise ainsi la confiance qu'un praticien pourra accorder à un dosage positif de calprotectine pour renforcer sa suspicion de rechute de MICI et motiver sur cette base un éventuel recours à l'endoscopie (cf. p. 14). Le niveau de VPP à attendre pour le dosage de calprotectine est incertain : les projections exploratoires réalisées dans cette partie estiment en effet que les faux positifs de calprotectine pourraient impliquer en pratique de 5 à 25 % des résultats positifs observés.

L'interprétation ultime et conservatrice de ces projections et des estimations obtenues par méta-analyse conduit à énoncer que pour suspecter au moins la moitié des formes endoscopiques actives de maladie de Crohn¹¹⁹ et au moins les trois quarts de celles de RCH¹²⁰ préalablement omises¹²¹, il conviendrait de consentir à ce que jusqu'au quart des sujets associés à une suspicion de forme endoscopique active de MICI en raison de leur dosage positif de calprotectine puissent en réalité ne présenter qu'une poussée fonctionnelle.

¹¹⁷ Valeur prédictive négative = (vrais négatifs (VN)) / [vrais négatifs (VN) + faux négatifs (FN)].

¹¹⁸ Valeur prédictive positive = (vrais positifs (VP)) / [vrais positifs (VP) + faux positifs (FP)].

¹¹⁹ Tableau 3, sensibilité de calprotectine estimée selon un seuil de 250 µg/g, maladie de Crohn : 0,76 [0,48-0,91].

¹²⁰ Tableau 3, sensibilité de calprotectine estimée selon un seuil de 250 µg/g pour la RCH : 0,80 [0,72-0,87].

¹²¹ Par l'examen clinique et un dosage « normal » préalable de CRP (figure 1, cf. p. 5).

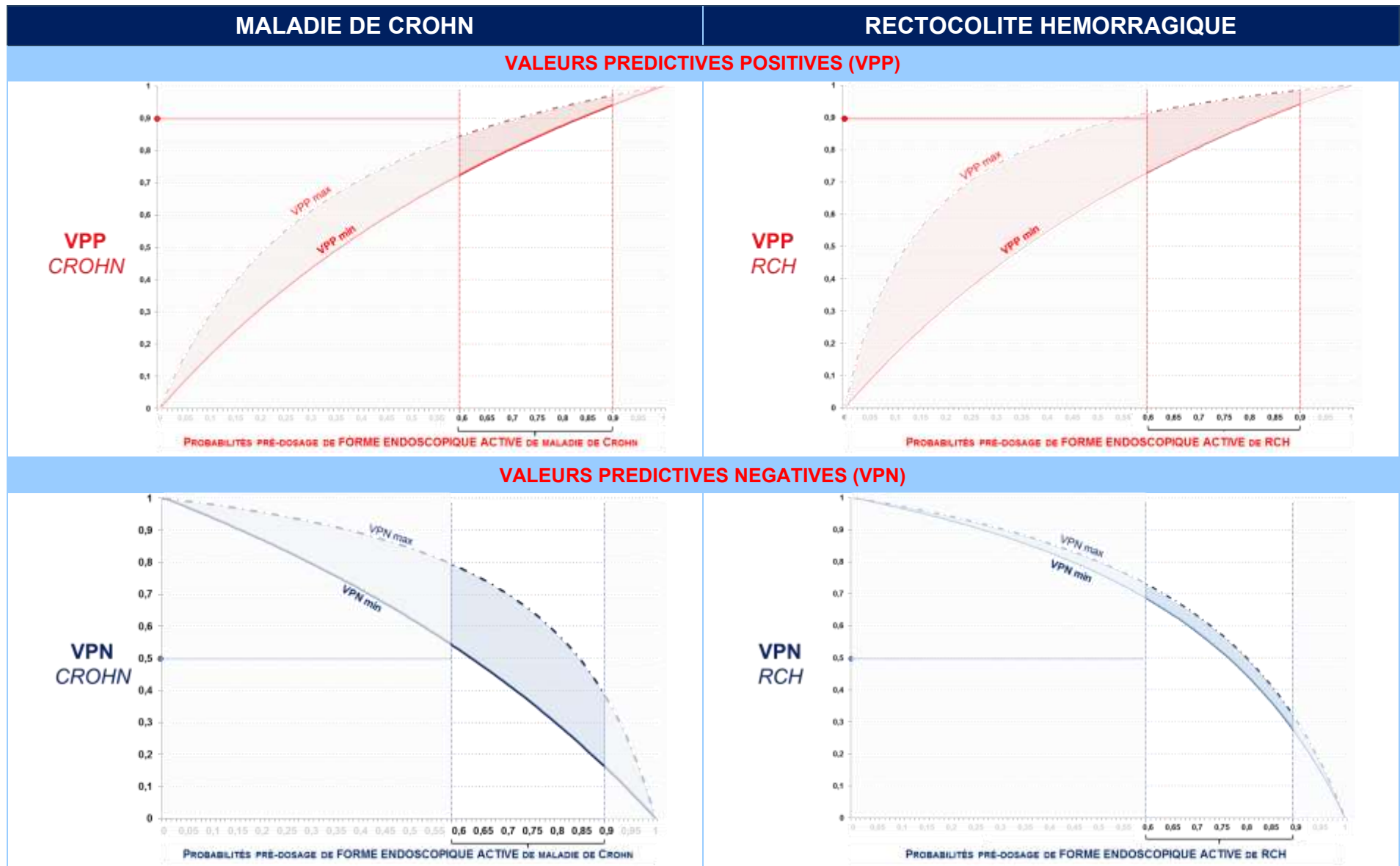


Figure 6. Projections exploratoires des valeurs prédictives du dosage de calprotectine (seuil : 250 µg/g) en fonction des probabilités pré-dosage de formes endoscopiques actives de MICI attendues en pratique.

3.1.7 Comparaisons au dosage de protéine C réactive

Seuls six des dix-sept essais analysés ont estimé auprès des mêmes sujets la capacité de calprotectine et de CRP à distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (figure 7). Ces estimations s'appuient sur un seuil de calprotectine de 250 µg/g (Crohn, 4 essais ; RCH, 3 essais) ou de 100 µg/g (Crohn, 3 essais) ; le seuil de CRP a, quant à lui, été le plus souvent fixé à 5 mg/L¹²², sans recherche d'optimisation de performances contrairement à ce qui a été mis en œuvre pour la calprotectine (cf. p. 22).

Ces estimations conjointes sont associées à trois limites principales :

- elles sont tout d'abord insuffisamment nombreuses et soumises à un risque majeur de biais de publication¹²³, notamment parce qu'elles n'ont été rapportées que par le tiers des essais analysés dans ce rapport (6/17 essais) ;
- ces estimations présentent également une validité incertaine puisqu'elles sont issues en majorité d'essais à risque élevé de biais (tableaux 1 et 2) ;
- aucune de ces estimations ne précise par ailleurs en quelle proportion les erreurs de calprotectine et de CRP impliquent les mêmes sujets ; il n'est donc pas possible de comparer statistiquement ces estimations dans ce rapport¹²⁴ ; il n'est également par essence pas possible de quantifier à partir de ces données dans quelle proportion le dosage de calprotectine pourrait améliorer le diagnostic de rechute de MICI, bien que cela soit la question centrale soulevée par ce rapport (cf. p. 13-14) ; les estimations disponibles ne permettent donc que de dégager une « tendance » de niveaux de performances entre CRP et calprotectine ; cette analyse va donc davantage s'intéresser au sens des comparaisons réalisées entre CRP et calprotectine (l'un pourrait-il être « plus performant » ?) qu'à la valeur absolue des performances associées à chacun de ces marqueurs (manque de données et de validité pour pouvoir l'effectuer).

Sous ces réserves, les estimations conjointes identifiées ont fait l'objet de méta-analyses exploratoires (annexe 11, figure 8) :

- la calprotectine pourrait ainsi être plus sensible que la CRP, en premier lieu lorsqu'elle est interprétée selon un seuil de 250 µg/g¹²⁵ (figures 7 et 8) ;
- à l'inverse, et à l'encontre des considérations théoriques¹²⁶ fréquemment évoquées dans la littérature générale, la spécificité de CRP pourrait être superposable à celle de calprotectine voire lui être supérieure¹²⁷ en premier lieu lors de maladie de Crohn (figures 7 et 8) ;
- les analyses exploratoires de cette partie se révèlent une fois de plus (cf. p. 30) défavorables à l'utilisation d'un seuil de 100 µg/g de calprotectine lors de suivi de maladie de Crohn ; pour ce seuil, il n'y a en effet plus de différence significative de sensibilité entre calprotectine et CRP et la spécificité de CRP pourrait même se révéler significativement supérieure (figure 8).

¹²² Maladie de Crohn, calprotectine (100 µg/g), résultats soumis à réserve : le seuil de CRP conjointement utilisé n'a pas été précisé par Faubion et al. ; ce seuil de CRP était de 5 mg/L pour Nancey et al. et de 0,8 mg/L pour Iwamoto et al.

¹²³ Hypothèse du pire : seuls les essais favorables à la calprotectine ont publié leurs résultats.

¹²⁴ Ces comparaisons nécessitent de disposer des paires de classements diagnostiques discordants entre tests.

¹²⁵ Absence de superposition des IC 95 % associés aux sensibilités estimées (figure 8).

¹²⁶ L'origine digestive de la calprotectine en ferait en théorie un marqueur plus spécifique de pathologies digestives que la CRP qui est par essence un marqueur sanguin d'inflammation systémique de tout type (1).

¹²⁷ Absence de superposition des IC 95 % associés aux spécificités estimées (figure 8).

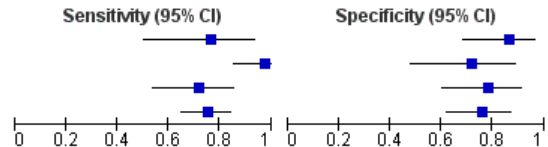
SENSIBILITES/SPECIFICITES DES DOSAGES DE CALPROTECTINE FÉCALE ET DE PROTEINE C REACTIVE (CRP) MIS EN ŒUVRE AUPRES DES MEMES SUJETS

représentation graphique de la variabilité inter- et intra-études

MALADIE DE CROHN

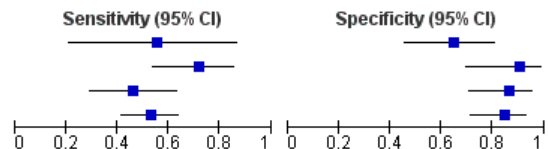
Calprotectine, seuil : 250 µg/g (4 essais, n=304)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bodellier (Crohn) 2017	13	4	4	25	0.76 [0.50, 0.93]	0.86 [0.68, 0.96]
Chen (Crohn) 2017	34	6	1	15	0.97 [0.85, 1.00]	0.71 [0.48, 0.89]
Nancey (Crohn) 2013	25	7	10	25	0.71 [0.54, 0.85]	0.78 [0.60, 0.91]
Schaffer (Crohn) 2014	64	12	21	38	0.75 [0.65, 0.84]	0.76 [0.62, 0.87]



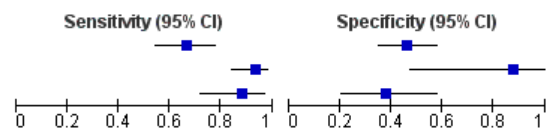
CRP, seuil : 5 mg/L

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bodellier (Crohn) 2017	5	11	4	20	0.56 [0.21, 0.86]	0.65 [0.45, 0.81]
Chen (Crohn) 2017	25	2	10	19	0.71 [0.54, 0.85]	0.90 [0.70, 0.99]
Nancey (Crohn) 2013	17	5	20	31	0.46 [0.29, 0.63]	0.86 [0.71, 0.95]
Schaffer (Crohn) 2014	45	8	40	43	0.53 [0.42, 0.64]	0.84 [0.71, 0.93]



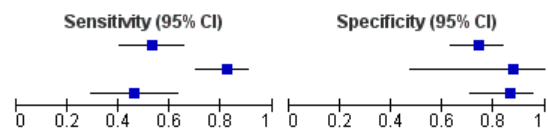
Calprotectine, seuil : 100 µg/g (3 essais, n=282)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Faubion (Crohn) 2013	46	44	23	38	0.67 [0.54, 0.78]	0.46 [0.35, 0.58]
Iwamoto (Crohn) 2018	57	1	4	7	0.93 [0.84, 0.98]	0.88 [0.47, 1.00]
Nancey (Crohn) 2013	29	18	4	11	0.88 [0.72, 0.97]	0.38 [0.21, 0.58]



CRP, seuil : inconstant ou non précisé

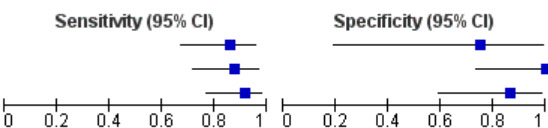
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Faubion (Crohn) 2013	36	21	32	60	0.53 [0.40, 0.65]	0.74 [0.63, 0.83]
Iwamoto (Crohn) 2018	50	1	11	7	0.82 [0.70, 0.91]	0.88 [0.47, 1.00]
Nancey (Crohn) 2013	17	5	20	31	0.46 [0.29, 0.63]	0.86 [0.71, 0.95]



RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Calprotectine, seuil : 250 µg/g (3 essais, n=127)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bodellier (RCH) 2017	24	1	4	3	0.86 [0.67, 0.96]	0.75 [0.19, 0.99]
Chen (RCH) 2017	29	0	4	12	0.88 [0.72, 0.97]	1.00 [0.74, 1.00]
Nancey (RCH) 2013	32	2	3	13	0.91 [0.77, 0.98]	0.87 [0.60, 0.98]



CRP, seuil : 5 mg/L

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bodellier (RCH) 2017	14	2	14	4	0.50 [0.31, 0.69]	0.67 [0.22, 0.96]
Chen (RCH) 2017	14	0	19	12	0.42 [0.25, 0.61]	1.00 [0.74, 1.00]
Nancey (RCH) 2013	22	0	13	16	0.63 [0.45, 0.79]	1.00 [0.79, 1.00]



Figure 7. Sensibilités/spécificités des dosages de calprotectine fécale et de CRP pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (RCH). TP/FP : true/false positives ; TN/FN : true/false negatives ; 95 % CI : intervalles de confiance à 95 % (Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane).

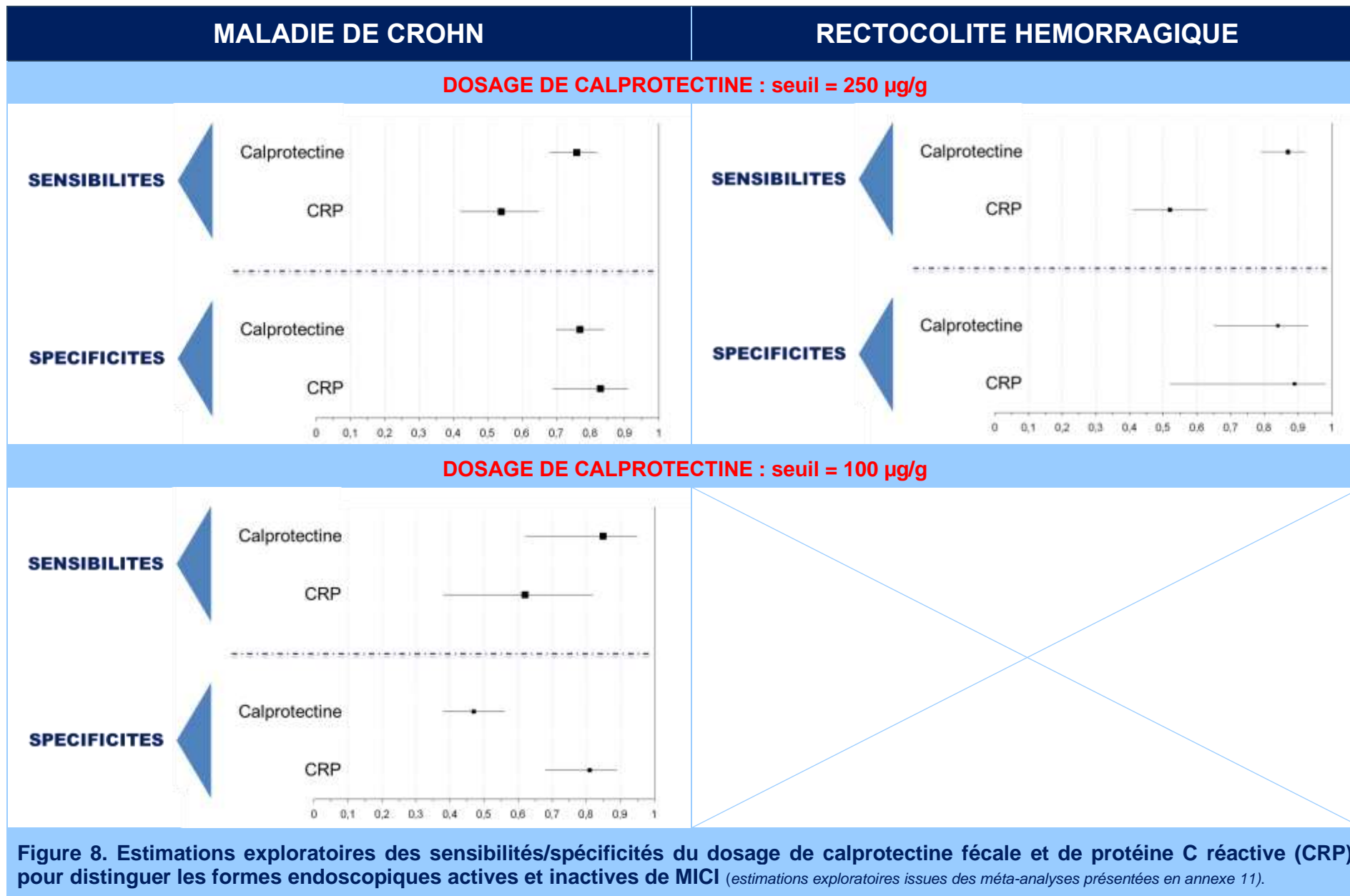


Figure 8. Estimations exploratoires des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale et de protéine C réactive (CRP) pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (estimations exploratoires issues des méta-analyses présentées en annexe 11).

3.1.8 Opinions publiées en population adulte

► Recommandations de bonne pratique (n=28 ; figure 2)

Vingt-huit recommandations françaises¹²⁸ (n=15) et européennes¹²⁹ (*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*, n=13) ont été analysées dans ce rapport. Ces publications ont évoqué de façon inconstante et ponctuelle l'intérêt du dosage de calprotectine dans leur argumentaire¹³⁰, sans qu'aucune d'elles ne formule *in fine* de recommandation explicite et gradée en faveur de l'utilisation du dosage de calprotectine pour le diagnostic de rechute de MICI¹³¹. Les dernières recommandations générales émises en 2019 par l'ECCO ont ainsi réaffirmé qu'après s'être assuré de l'absence de toute infection digestive¹³², l'endoscopie et éventuellement l'imagerie en coupe constituaient les modalités d'exploration de choix pour évaluer le niveau d'activité de MICI symptomatiques¹³³ (103). Parallèlement, les recommandations les plus récentes de l'ECCO consacrées à la maladie de Crohn ont souligné que si la calprotectine était plus sensible que la protéine C réactive ou que les scores d'activité clinique pour détecter les formes endoscopiques actives de cette MICI, ce marqueur n'en restait pas moins pour autant imparfait (omission de 20 à 40 % des formes endoscopiques actives [soit une proportion superposable à celle estimée dans les méta-analyses de ce rapport] ; corrélation imparfaite avec la gravité des lésions transmuraux ; absence de seuil consensuel et en particulier absence de seuil validé en vue d'une utilisation de ce marqueur à l'échelle individuelle) (19, 113). Aucune de ces publications professionnelles n'a donc explicitement recommandé que le dosage de calprotectine serve à trier les indications d'endoscopie et à se substituer à cet examen en cas de suspicion de rechute de MICI ; aucune recommandation n'a donc en d'autres termes explicitement validé l'indication de calprotectine évaluée dans ce rapport.

¹²⁸ Les publications françaises identifiées (n=15) impliquent : cinq « recommandations » issues de la Société française d'endoscopie digestive (SFED) (86-90) ; six « conseils de pratique » et deux recommandations issus de la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) (91-98) ; deux recommandations émanant d'un « Consensus national français » de gastro-entérologues provenant pour l'essentiel du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) (21, 22) ; les guides ALD consacrés à la maladie de Crohn ou à la RCH ne font aucune mention au dosage de la calprotectine, ce dosage n'étant pas pris en charge par la collectivité (99-102).

¹²⁹ Recommandations de l'ECCO prises en compte (n=13) : (19, 20, 103-114).

¹³⁰ Une recommandation française consacrée à l'évaluation de l'activité endoscopique de MICI a souligné en 2013 que la calprotectine comme la lactoferrine constituaient des outils prometteurs de suivi dont « l'utilisation en pratique clinique doit encore être précisée » (90) ; l'une des recommandations de l'ECCO consacrée à la maladie de Crohn a évoqué dans son argumentaire que « le dosage de CRP ou de calprotectine peut être utile au suivi d'activité de la maladie », sans toutefois expliciter cette utilité potentielle (19) ; quelques recommandations de l'ECCO ont évoqué dans leurs argumentaires que des études s'étaient intéressées à l'utilisation du dosage de calprotectine comme marqueur de l'activité inflammatoire de MICI (20, 113).

¹³¹ L'une des recommandations françaises les plus récentes n'a mentionné que le dosage de CRP comme paramètre d'évaluation du niveau d'activité de maladie de Crohn (21) ; une autre publication émise sous l'égide de la SNFGE a recensé les indications de surveillance endoscopique des MICI sans évoquer à cette occasion de quelconque interaction avec le dosage de calprotectine (indications d'endoscopie recensées : 1) « En cas de MICI active ou avant un changement de traitement » ; 2) « Pour évaluer la cicatrisation muqueuse, si cela implique une modification thérapeutique » ; 3) « Dans les 6-12 mois suivant une résection chirurgicale » ; 4) « En cas de MICI affectant le côlon après 8-10 ans d'évolution ») (96).

¹³² « Statement 2.3.1. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]: All patients with a suspected new flare of IBD should be investigated for infection, including exclusion of *Clostridium difficile* infection ».

¹³³ « Statement 2.3.3. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]: Colonoscopy is the modality of choice to assess disease activity of symptomatic colonic CD or UC [EL5]. Cross-sectional imaging is complementary to assess phenotype [EL2], and may be used as an alternative to evaluate disease activity. Sigmoidoscopy should be considered in UC if symptoms suggest an acute severe flare » (103) ; l'argumentaire associé a complété cette recommandation en indiquant : « If assessment of disease location or behaviour is not necessary, [faecal calprotectin] can be used to evaluate activity from the colon to the small bowel. Studies have shown good correlation [$r > 0.8$] with endoscopic disease activity in both CD and UC » ; aucune performance ni seuil de ce marqueur à privilégier ne viennent toutefois compléter ce propos, et cette utilisation potentielle de la calprotectine n'est pas reprise dans la formulation de recommandation utilisée.

► Évaluation de technologie de santé (n=1)

L'intérêt du dosage de calprotectine fécale pour le suivi de MICI a été évalué¹³⁴ par l'agence australienne du MSAC¹³⁵ en mars 2018 (117). Cette agence s'est prononcée à l'issue de son analyse en défaveur de la prise en charge par la collectivité de cette indication de calprotectine. Le MSAC a justifié sa décision aux travers des arguments suivants :

- cette agence a tout d'abord estimé qu'il n'existait pas de preuve directe de l'impact décisionnel et du bénéfice médical que pourrait apporter le dosage de calprotectine au suivi de MICI soulignant par la même qu'il n'existait pas non plus à ce sujet de preuve d'éventuelle sur-utilisation de l'endoscopie en pratique ou de défauts de traitements dans ce contexte de suivi ;
- le MSAC a également considéré que les estimations diagnostiques publiées de calprotectine étaient hétérogènes et associées à des risques incertains à élevés de biais ; sous ces réserves, le MSAC a estimé que la calprotectine pourrait présenter dans ce contexte¹³⁶ une meilleure sensibilité et une spécificité par contre similaire à celle du dosage de CRP ; la MSAC a néanmoins considéré qu'il n'avait pas été fait la démonstration que la calprotectine pourrait améliorer l'intérêt diagnostique global de l'ensemble des démarches de suivi d'ores et déjà mises en œuvre en pratique en contexte de suivi de MICI ;
- le MSAC a souligné que les modalités de recours au dosage de calprotectine à privilégier en pratique n'étaient pas définies (absence notamment de définition rationnelle de la fréquence requise de recours à ce dosage) ; le MSAC a alors jugé qu'il existait un risque que le financement de ce dosage puisse conduire en pratique à une intensification des contrôles biologiques mis en œuvre ; le MSAC a plus globalement jugé qu'il existait un besoin de clarification et de consensus professionnel autour des modalités de suivi de MICI à privilégier en pratique ;
- le MSAC a enfin souligné que cette indication de suivi par un dosage de calprotectine n'avait pas été validée par le NICE qui a pourtant été la première agence à avoir proposé une prise en charge conditionnelle de ce dosage en contexte de diagnostic initial de MICI (115).

Le MSAC a conclu qu'il ne pourrait réévaluer cette indication de calprotectine que si une nouvelle demande venait clarifier¹³⁷ : les pratiques en vigueur et leur besoin d'amélioration ; l'impact décisionnel et l'utilité clinique attendue de calprotectine ; les circonstances médicales de suivi qui pourraient justifier de recourir à ce dosage ; l'impact économique d'une telle évolution.

► Positionnements d'organismes et de compagnies d'assurance maladie (n=8)

En Suisse, le dosage de calprotectine serait pris en charge par les assureurs-maladie dans le cadre de l'assurance obligatoire des soins (1224.10) (118). Il en est de même aux Pays-Bas (Declaratiecode : 070216). Il n'a toutefois pas été retrouvé d'évaluations publiques en appui ni d'informations officielles publiées précisant les conditions éventuelles et l'antériorité de ces remboursements.

En Belgique (*Nomensof*¹³⁸), l'INAMI¹³⁹ prend en charge depuis le 1^{er} septembre 2017 le dosage de calprotectine¹⁴⁰ (un seul dosage par prélèvement) sous trois conditions restrictives, à savoir : dans le cadre d'un « *suivi d'une maladie de Crohn avérée* », si ce dosage « *est prescrit par un médecin spécialiste dans une des disciplines relevant de la pathologie interne* » et « *au maximum deux fois* ».

¹³⁴ Pour rappel, le NICE (Royaume-Uni, 2013/2016) n'a évalué l'intérêt du dosage de calprotectine fécale que dans le cadre du diagnostic initial de MICI (115, 116).

¹³⁵ *Medical services advisory committee (MSAC, Australie)*.

¹³⁶ Le MSAC n'a pas rendu public les essais qu'il a pris en compte à cet effet.

¹³⁷ "If pursued, a resubmission for monitoring IBD should provide: a definition of current Australian practice to monitor IBD (e.g. frequency of colonoscopies), together with supportive data on the clinical utility of this practice both to establish any clinical need for [faecal calprotectine (FC)] monitoring in the first place, and then also to better identify the downstream management practices and health outcomes which might be improved by introducing FC monitoring; further information on the biological variability of inflammation in the stable IBD patient cohort in order to provide a better basis for when to initiate a change in clinical management and also a better basis for the requested frequency of FC testing for this purpose; appropriately amended economic model structure and inputs" (117).

¹³⁸ <http://ondpanon.riziv.fgov.be/nomen/fr/search> ; recherche effectuée en avril 2019.

¹³⁹ Institut national d'assurance maladie invalidité (INAMI).

¹⁴⁰ Deux « libellés » identifiés : 544751 (sujet « ambulants ») & 544762 (sujet « hospitalisés »).

par an » (119). Aucun argumentaire rendu public n'a été identifié, notamment pour prendre connaissance des arguments ayant conduit à l'exclusion du suivi de RCH de ces conditions de remboursement.

En 2017 et 2018, cinq compagnies d'assurance maladie nord-américaines¹⁴¹ ont de leur côté conclu après évaluation des données disponibles que le dosage de calprotectine constituait une technique en développement dont elles n'assureraient pas la prise en charge pour le suivi de MICI (120-124). L'une de ces compagnies a explicité sa décision en soulignant que l'intérêt diagnostique de calprotectine, tout comme son impact sur la prise en charge thérapeutique, demeurerait incertain dans ce contexte¹⁴² (120). Une autre compagnie a mentionné dans ce même sens que la qualité insuffisante des données disponibles¹⁴³, leur hétérogénéité tout comme l'absence de consensus autour du seuil et de l'utilité clinique de calprotectine au sein de la communauté médicale¹⁴⁴ ne permettaient pas de valider l'intérêt de ce marqueur en vue de sa diffusion en pratique pour assurer le suivi de MICI (122). Une dernière compagnie nord-américaine a enfin souligné son attente sur ce sujet d'essais de grande taille d'impact décisionnel mais aussi d'utilité clinique¹⁴⁵ (123).

¹⁴¹ Exhaustivité de recherche ne pouvant pas être garantie par absence d'indexation de ce type de document dans une base automatisée.

¹⁴² *"The diagnostic accuracy for fecal calprotectin for these indications is uncertain, as are the patient management changes associated with specific calprotectin levels"* (120).

¹⁴³ *"The available evidence is of large quantity but low quality and insufficient to support the use of either [faecal calprotectin or lactoferrin] for routine clinical use"* (122).

¹⁴⁴ *"There is a lack of consensus among professional guidelines regarding the clinical value of fecal biomarkers in IBD"*.

¹⁴⁵ *"Before [faecal calprotectin] 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"* (123).

3.2 Observance et impact organisationnel en population adulte (Qb)

3.2.1 Observance & acceptabilité du dosage de calprotectine en pratique

La recherche bibliographique de ce rapport a ciblé en priorité les essais publiés *in extenso* ayant mesuré de façon prospective l'observance de sujets adultes vis-à-vis de dosages de calprotectine prescrits en contexte de suivi de MICI (annexe 4) ; cette recherche a également ciblé de façon secondaire les essais publiés *in extenso* ayant mesuré de façon prospective « l'acceptabilité » ou la « préférence » de sujets adultes vis-à-vis d'examens diagnostiques dont ils avaient eu l'expérience durant leur suivi de MICI et qui impliquaient notamment le dosage de marqueurs fécaux.

► « Observance » diagnostique objectivée en pratique (n=1)

Cette recherche n'a identifié qu'une série de cas consacrée à l'observance de sujets adultes à qui un dosage de calprotectine a été prescrit ; cette étude prospective et française s'est elle-même définie comme la première de ce type à avoir été conduite en contexte de MICI ; cette étude de Maréchal *et al.*¹⁴⁶ (2017) a inclus 101 sujets consécutifs présentant une MICI évoluant depuis 12 ans en moyenne et pour laquelle un dosage de calprotectine a été prescrit comme « examen standard » de suivi de traitements par biothérapie (125). Lors de la visite suivante dédiée à l'administration de ce traitement, il a alors été constaté que le prélèvement fécal prescrit n'avait été réalisé que par environ un tiers des sujets ; la non-observance des deux autres tiers des sujets a été expliquée par un oubli (76,6 %), un manque d'utilité accordée à ce dosage (11 %), un état de constipation (7,8 %), un refus (3,1 %) ou par des difficultés de prélèvement (1,5 %). Les auteurs de cette étude ont alors indiqué que ce faible taux d'observance s'apparentait à celui observé en contexte de dépistage colorectal, soulignant ainsi que le recours à un prélèvement fécal pouvait constituer en pratique un obstacle à une bonne observance.

► Enquêtes déclaratives d'acceptabilité et de préférence (n=3)

Une enquête prospective déclarative et multicentrique¹⁴⁷ française (*ACCEPT Study*, 2017) a été menée auprès de sujets consécutifs suivis pour une MICI diagnostiquée depuis au moins trois mois (126). Les patients inclus dans cette enquête devaient préciser à l'aide d'un auto-questionnaire et d'une échelle visuelle analogique (EVA, 0-10) leur « acceptabilité » et leur perception « d'utilité » de sept examens diagnostiques différents¹⁴⁸ dont ils avaient eu l'expérience antérieure. Aucune différence significative de perception d'utilité entre examens n'a ainsi été détectée. En contexte de maladie de Crohn (n=618), le prélèvement sanguin (dosage de CRP notamment) et l'échographie correspondaient aux examens associés au niveau médian d'acceptabilité le plus élevé (différences statistiquement significatives) ; en contexte de RCH (n=298), la rectosigmoïdoscopie a été associée au niveau d'acceptabilité le plus bas (seule différence significative rapportée). Les scores EVA médians d'acceptabilité du prélèvement sanguin, du prélèvement fécal et de la coloscopie étaient respectivement de 9,3 [8,8-9,7]¹⁴⁹, 7,7 [4,6-9,3] et 6,7 [4,3-8,9] en contexte de maladie de Crohn et de 9,4 [8,8-9,7], 8,1 [5,7-9,4] et 7,5 [4,7-9,2] en contexte de RCH. Les auteurs de cet essai ont ainsi rapporté une différence significative d'acceptabilité entre le prélèvement fécal et la coloscopie uniquement en contexte de maladie de Crohn. La multiplicité des comparaisons statistiques réalisées et la non-comparabilité des effectifs entre ces deux examens¹⁵⁰ doivent toutefois conduire à interpréter avec réserve cette différence, ce d'autant que les écarts interquartiles associés sont superposables et qu'une différence numérique de « 1 » en terme de score médian EVA d'acceptabilité n'a pas de traduction pratique connue en termes d'observance effective à attendre. Complémentairement, les

¹⁴⁶ Les auteurs de cette étude ont déclaré être les premiers à avoir mesuré la compliance de sujets vis-à-vis de la mise en œuvre de prélèvements fécaux dans un contexte de suivi de MICI (125).

¹⁴⁷ Vingt centres de soins en France impliqués.

¹⁴⁸ Prise de sang, prélèvement fécal, coloscopie, rectosigmoïdoscopie, entéro-IRM, échographie, vidéo-capsule du grêle.

¹⁴⁹ Écart interquartile.

¹⁵⁰ En contexte de maladie de Crohn, 618 de 618 sujets ont quantifié leur acceptabilité de la coloscopie contre uniquement 520 de 618 pour le prélèvement fécal (soit 16 % environ de l'effectif n'ayant pas d'expérience antérieure de dosage fécal).

sujets de cette enquête ayant fait état d'une acceptabilité partielle de dosages fécaux ont imputé leur appréciation à la « gêne » inhérente au prélèvement et au transport de selles (60,7 %) ; la moindre acceptabilité de la coloscopie a, quant à elle, été le plus souvent imputée à la nécessité de préparation colique (76,3 %). Les auteurs de cette enquête ont en outre souligné que « de façon surprenante », le prélèvement fécal semblait être moins accepté en contexte de maladie de Crohn que ne l'étaient l'entéro-IRM et la vidéo-capsule du grêle.

Une autre enquête déclarative prospective et multicentrique¹⁵¹ a été conduite à l'étranger par Kalla *et al.* (2018) auprès de sujets suivis pour une MICI évoluant depuis 3 ans en moyenne (127). Un peu plus de 75 % des sujets ainsi recensés (n=446) avaient eu à réaliser un dosage de calprotectine fécale. Environ 37 % d'entre eux (n=165) ont alors qualifié cet examen de « difficile » en premier lieu en raison du prélèvement fécal requis. Parmi ces sujets, 80 % déclaraient alors avoir une « préférence » pour un prélèvement sanguin et non fécal ; de façon inverse, 70 % de ces mêmes sujets déclaraient avoir une « préférence » pour un prélèvement fécal vis-à-vis de l'exploration endoscopique. Des différences majeures entre pays ont été observées dans cette enquête. Celle-ci concluait alors à la nécessité de mener d'autres études pour mieux percevoir et résoudre les obstacles qui pourraient s'opposer à la diffusion en pratique du dosage de calprotectine fécale.

Une dernière enquête déclarative a été conduite au Canada par Noiseux *et al.* (2019) auprès des membres d'une association de patients suivis pour MICI (128). Ces sujets ont été interrogés à distance à l'aide d'un auto-questionnaire et d'une échelle quantitative à cocher (1-6) afin de préciser leur acceptabilité et leur perception d'un choix fermé de cinq tests dont ils avaient eu l'expérience durant leur suivi¹⁵². Cette enquête déclarative n'a reçu qu'un nombre minoritaire de réponses (22 % de répondeurs) ; le profil épidémio-clinique des répondeurs s'est en outre révélé imparfaitement représentatif des sujets concernés¹⁵³. Sous ces réserves principales, l'analyse des réponses reçues a conduit cette enquête à des conclusions en partie opposées à celles de l'enquête française *ACCEPT* (cf. *supra*) : ainsi, dans cette enquête canadienne, les dosages sanguins ont été présentés comme les examens les plus souvent prescrits (97 % des répondeurs) mais aussi les plus souvent « refusés » (36 % des répondeurs) ; une majorité de ces « refus » n'a toutefois reçu aucune explication¹⁵⁴ (les auteurs de cette enquête n'ont pas été en mesure de préciser si les refus non justifiés pouvaient s'expliquer par une redondance des prescriptions obtenues entre le généraliste et le gastro-entérologue consultés) ; les autres examens envisagés dans cette enquête (coloscopie, biopsie colique, imagerie médicale, test fécal) ont été prescrits auprès de 67 à 93 % des répondeurs ; ils n'auraient été refusés que par une minorité d'entre eux (1 à 4,1 %). Les sujets ayant répondu à cette enquête ont considéré par ailleurs qu'ils étaient « peu confortables¹⁵⁵ » avec la réalisation : de tests sanguins dans près de 80 % des cas ; de coloscopies dans près de 40 % des cas ; et de biopsies coliques, d'examens d'imagerie médicale ou de tests fécaux dans 12 à 18 % des cas. Dans 60 à 80 % des cas, les patients n'auraient pas été informés de l'existence et de l'impact de résultats faux positifs et négatifs des examens qui leur étaient prescrits ; les auteurs de cette enquête canadienne ont alors estimé que ce manque d'information devait être corrigé à l'avenir.

3.2.2 Impact du dosage de calprotectine sur le volume d'endoscopies

La recherche bibliographique de ce rapport n'a identifié aucune étude publiée *in extenso* ayant évalué l'impact du recours au dosage de calprotectine sur le volume d'endoscopies prescrites en contexte de suspicion de rechute de MICI (annexe 2 et figure 2).

¹⁵¹ Royaume-Uni, Norvège, Espagne, Australie.

¹⁵² Dosage sanguin ; coloscopie ; biopsie colique ; « imagerie médicale » (échographie, entéros scanner, entéro-IRM) ; dosage fécal (marqueur non stipulé).

¹⁵³ Quatre-vingt-et-un pour cent de femmes ; près de 70 % de maladie de Crohn ; 40 % de sujets âgés de moins de 34 ans.

¹⁵⁴ Une liste fermée de sept causes potentielles de refus a été soumise aux répondeurs : « *Time, Pain, Cost, Potential Risk, Side effect Fear of the results, Test too revealing (fear of finding other problems), Confidentiality* ».

¹⁵⁵ « *Low level of comfort with this test* ».

3.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS

3.3.1 Parties prenantes professionnelles

Les conseils nationaux professionnels (CNP) d'hépatogastroentérologie (CNPHGE), de pédiatrie (CNPP) et de biologie médicale (CNP de BM) ont été consultés afin de recueillir leur opinion au sujet des données réunies dans ce rapport en population adulte (réponses reçues reproduites en annexe 12) ; seuls le CNPHGE et le CNP de BM se sont positionnés dans ce champ adulte, le CNPP ayant limité son positionnement au seul contexte pédiatrique (cf. p. 53).

► Évaluation factuelle de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale

Les CNP consultés n'ont pas connaissance d'essais manquants dans les méta-analyses menées par la HAS¹⁵⁶. Le CNP de BM a souligné au-delà l'hétérogénéité technique des essais disponibles et leur transparence incomplète concernant les kits et anticorps qu'ils ont utilisés¹⁵⁷.

Les CNPHGE et CNP de BM ont tous deux indiqué qu'il n'existe pas en France de consensus professionnel établi autour du niveau minimal de sensibilité/spécificité ou de celui de valeur prédictive positive/négative qu'il convient d'exiger du dosage de calprotectine en contexte de diagnostic de rechute de MICI et auprès de sujets adultes¹⁵⁸.

Concernant les limites des performances diagnostiques de calprotectine estimées dans les méta-analyses de ce rapport (omission potentielle notamment de 20 à 50 % des formes endoscopiques actives de MICI), le CNPHGE a considéré que le résultat de ce dosage doit s'intégrer « *dans une approche globale (symptômes, CRP etc.), donc cela n'est pas un problème en pratique clinique*¹⁵⁹ » ; le CNPHGE a alors énoncé que « *les symptômes doivent également être pris en compte et une surveillance rapprochée comme recommandé actuellement permet de régler ce problème* ». Interrogé sur son appréciation de l'intérêt du dosage de calprotectine pour le diagnostic de rechute de MICI, le CNPHGE a répondu en effectuant un parallèle avec un autre contexte médical : il a ainsi énoncé que la reconnaissance du dosage de calprotectine comme « *cible thérapeutique* » des MICI dans un consensus d'experts français en cours de rédaction « *prouve son intérêt*¹⁶⁰ ». De son côté, le CNP de BM a estimé que les projections exploratoires réalisées sous forme de valeurs prédictives ne sont que des données de modélisation et ne peuvent pas être utilisées « *pour formuler une conclusion éclairée*¹⁶¹ » au sujet du dosage de calprotectine fécale.

► Comparaison au dosage de protéine C réactive¹⁶²

Il existe une divergence de point de vue entre le CNPHGE qui avait souligné lors de la phase de cadrage que « *le dosage de CRP est répandu et constitue le premier examen prescrit par le généraliste ou le spécialiste* », et le CNP de BM qui avait estimé à cette occasion que « *le dosage séquentiel (CRP puis [calprotectine fécale]) ne paraît pas légitime* » pour souligner désormais dans le cadre de cette évaluation que « *le dosage de la calprotectine n'a pas à être considéré comme relevant d'un dosage de 3^{ème} ligne* ». Interrogés dans ce contexte sur la comparaison directe effectuée entre les performances diagnostiques de calprotectine et celles de CRP, le CNPHGE a précisé qu'il ne comprenait pas « *le rapport entre les deux...* » ; de son côté, le CNP de BM a estimé qu'une « *sensibilité de l'ordre de 50 % pour distinguer les formes actives vs les formes inactives de MICI est insuffisante* », faisant référence sur ce point aux performances de CRP.

¹⁵⁶ Cf. question A1 ; annexe 12.

¹⁵⁷ Cf. question A10 ; annexe 12.

¹⁵⁸ Cf. questions A8 et A13 ; annexe 12.

¹⁵⁹ Cf. questions A10 et A11 ; annexe 12.

¹⁶⁰ Cf. question A12 ; annexe 12.

¹⁶¹ Cf. question A16 ; annexe 12.

¹⁶² Cf. questions A2 et A17 ; annexe 12.

► Impact organisationnel et acceptabilité du dosage de calprotectine fécale¹⁶³

Les CNP consultés n'ont pas connaissance de données de pratique complémentaires. Le CNPHGE a jugé au-delà de, pour le dosage de calprotectine, « *le problème d'observance est logique et ne pose aucun problème en pratique clinique car on peut répéter le test plus tard ; il n'y a jamais de contexte d'urgence*¹⁶⁴ ». De son côté, le CNP de BM a indiqué sur ce sujet que « *les prélèvements reçus sont ceux des patients qui adhèrent et le [nombre] de prélèvements reçus augmente* » ; ce CNP a également souligné que « *le non remboursement actuel du dosage exclut toute évaluation objective* ».

► Conditions de réalisation du dosage de calprotectine fécale

Technique de dosage¹⁶⁵

Le CNP de BM considère que toutes les techniques de dosage de calprotectine peuvent être utilisées pour le diagnostic de rechute de MICI ; ce CNP n'a ainsi pas explicitement repris le positionnement qu'il avait avancé lors du cadrage et au cours duquel il soulignait que « *les tests de dosage rapide (immuno-chromatographiques) ne devraient pas être pris en compte dans cette évaluation* » (1). De son côté, le CNPHGE a également considéré que toutes les techniques de dosage de calprotectine peuvent être utilisées ; ce positionnement diffère également de celui pris par ce même CNP pour le diagnostic initial de troubles digestifs chroniques et pour lequel ce CNP a estimé que les techniques ELISA peuvent être dès à présent utilisées, les autres techniques devant au préalable faire l'objet d'essai d'équivalence diagnostique.

Le CNP de BM préconise de ne pas changer de trousse de dosage durant le suivi des patients « *tant que la standardisation de ce dosage n'est pas acquise* » ; à l'inverse, et à la différence de la conférence de FMC tenue aux dernières Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD, mars 2019, (129)), le CNPHGE n'a pas souhaité endosser ni commenter cette préconisation.

Seuil et zone grise de dosage¹⁶⁶

Les CNP consultés n'ont pas émis d'avis convergent concernant les modalités d'interprétation de calprotectine à privilégier pour le diagnostic de rechute de MICI. Le CNP de BM a ainsi stipulé qu'un seuil de 50 µg/g doit être privilégié dans ce contexte sous réserve de l'associer à une zone grise « *technique-dépendante* » (ce CNP avait pris une position différente lors du cadrage en indiquant que « *les données actuelles de la littérature ne permettent actuellement pas de définir de seuil consensuel* »). De son côté, le CNPHGE s'est référé à un consensus français en cours de rédaction et consacré, non au diagnostic de rechute de MICI, mais aux « *mesures d'efficacité du traitement* » lors de MICI ; dans ce document provisoire lors de sa transmission à la HAS, il est fait état d'un seuil de 250 µg/g sans évocation de zone grise à associer mais en soulignant que ce seuil a fait l'objet de « *nombreuses discussions* » au sein des experts impliqués (il est notamment rajouté à ce sujet que « *Certains experts ont estimé que les mesures fécales de calprotectine étaient trop imprécises et qu'un niveau ≤ 250 µg/g devait être confirmé par un deuxième test* ») ; cette position du CNPHGE diffère de celle qu'il avait prise durant la phase de cadrage ; ce CNP avait en effet privilégié un seuil de 300 µg/g indiquant qu'il convenait d'associer ce seuil à une zone grise devant s'étendre de « *150 à 300 µg/g* ». Alerté sur l'absence d'essai ayant appliqué et donc évalué l'intérêt et l'impact d'une zone grise d'interprétation (proportion de sujets associés à un résultat douteux ?), le CNP de BM a interprété cette limite en indiquant que « *la plupart des études publiées sont rédigées par des cliniciens ce qui explique la non prise en compte de cette zone grise, donnée parfaitement maîtrisée par les biologistes médicaux* ».

Circonstances particulières de dosages¹⁶⁷

La prise d'AINS ou d'aspirine dans les 3 à 4 semaines avant dosage, la présence d'une infection gastro-intestinale, un antécédent de chirurgie digestive, une grossesse ou une incontinence uri-

¹⁶³ Cf. questions A20 à A23 ; annexe 12.

¹⁶⁴ Cf. question A23 ; annexe 12.

¹⁶⁵ Cf. questions A24 à A27 ; annexe 12.

¹⁶⁶ Cf. questions A3, A12, A28 à A31 ; annexe 12.

¹⁶⁷ Cf. questions A32 et A33 ; annexe 12.

naire constituent des contre-indications du dosage de calprotectine pour le CNPHGE et des motifs « *d'interprétation circonstanciée* » pour le CNP de BM.

► Positionnement global des CNP consultés

Interrogé sur sa perception des décisions sanitaires prises à l'étranger, le CNPHGE a préconisé de reprendre la décision de l'assurance maladie belge qui a limité la prise en charge du dosage de calprotectine au seul suivi de maladie de Crohn dans une limite de deux dosages par an¹⁶⁸ (*i.e.*, suivi de rectocolite hémorragique (RCH) non pris en charge) ; ce CNP a toutefois conclu au-delà que ce dosage constituait un « *acte validé et indiqué* » tant pour le diagnostic de rechute de maladie de Crohn que pour celui de RCH¹⁶⁹ conduit en médecine générale ou en consultation spécialisée de gastro-entérologie ; le CNPHGE a alors souligné¹⁷⁰ que « *cela est déjà notre pratique depuis 1-2 ans mais [les] patients doivent payer et certains n'y ont pas accès donc...* ».

De son côté, le CNP de BM n'a pas souhaité commenter les décisions qui ont été prises à l'étranger soulignant que ces décisions « *sont dépendantes des niveaux de couverture et des choix de politique de santé des pays concernés*¹⁷¹ ». Ce CNP a alors conclu que le dosage de calprotectine constitue selon lui un « *acte validé et indiqué*¹⁷² » pour le diagnostic de rechute de maladie de Crohn et pour celui de RCH, que ce soit en médecine générale ou en consultation spécialisée de gastro-entérologie ; le CNP de BM a précisé sa position en soulignant que le dosage de calprotectine est « *accessible depuis plus de 15 ans*¹⁷³ » et que « *son utilisation croissante témoigne de son intérêt dans la population étudiée*¹⁷⁴ » ; ce CNP a également souligné que selon lui l'interprétation du dosage de calprotectine « *doit être collégiale*¹⁷⁵ ».

Les CNPHGE et CNP de BM n'ont pas été en mesure de préciser le volume annuel de dosages de calprotectine qu'il convient d'attendre en contexte de suspicion de rechute de MICI ; ils ont justifié cette impossibilité par « *l'absence de données disponibles* » à cet effet¹⁷⁶ ; le CNP HGE a estimé au-delà que 50 % des suspicions de rechute de maladie de Crohn et 20 % de celles de RCH pourraient motiver en pratique un tel dosage ; le CNP de BM a pris de son côté une position distincte en considérant qu'il n'était pas possible de le préciser en raison de l'absence de données requises à cet effet¹⁷⁷.

Interrogés sur les conséquences décisionnelles attendues du dosage de calprotectine fécale dans un contexte de suspicion de rechute de MICI, les CNP consultés ont énoncé : qu'un dosage positif de calprotectine ne motivera pas systématiquement une exploration endoscopique¹⁷⁸ ; qu'un dosage négatif de calprotectine n'évitera pas systématiquement une exploration endoscopique¹⁷⁹ ; que des décisions thérapeutiques (intensification notamment) pourront directement être prises à partir du dosage de calprotectine sans recours préalable à une exploration endoscopique¹⁸⁰.

¹⁶⁸ Cf. question A19 ; annexe 12.

¹⁶⁹ Cf. questions A46-47 ; annexe 12.

¹⁷⁰ Cf. question A48 ; annexe 12.

¹⁷¹ Cf. questions A18-19 ; annexe 12.

¹⁷² Cf. questions A46-47 ; annexe 12.

¹⁷³ Cf. questions A46-47 ; annexe 12.

¹⁷⁴ Cf. question A48 ; annexe 12.

¹⁷⁵ Cf. questions A46-47 ; annexe 12.

¹⁷⁶ Cf. question A45 ; annexe 12.

¹⁷⁷ Cf. question A44 ; annexe 12.

¹⁷⁸ Cf. question A41 ; annexe 12.

¹⁷⁹ Cf. question A42 ; annexe 12 ; « *cela dépend localisation et précédents dosages de calpro* », « *l'interprétation du résultat sera contextuelle* ».

¹⁸⁰ Cf. question A43 ; annexe 12.

3.3.2 Associations de patients

L'association des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII¹⁸¹) et l'association François Aupetit « *des malades et proches mobilisés pour lutter contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* » (AFA¹⁸²) ont été consultées afin de recueillir leur opinion concernant les données réunies dans ce rapport (cf. réponses en annexe 12).

► 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 deux 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) ; 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) ; près de 50 % de ces répondants a ainsi indiqué avoir effectué un dosage de calprotectine lors d'une rechute, et près de 40 % lors d'un changement de traitement ; ces dosages ont été effectués en établissements pour près des deux tiers de ces répondants.
- L'APSSII a estimé que le dosage de calprotectine était accessible sur tout le territoire français et que les patients ne rencontraient à cet effet 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 distribué¹⁸³ 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'AFA et l'APSSII n'ont connaissance d'aucune donnée nationale précisant le secteur de suivi prépondérant des sujets présentant un SII ou une MICI ; à défaut, l'APSSII a rapporté les résultats d'une enquête qu'elle a diligentée en 2013 (n=222) et qui a estimé que près de 40 % des patients présentant un SII seraient suivis en médecine générale, les 60 % restants étant suivis en consultation spécialisée de gastro-entérologie sans qu'il ne soit possible de préciser s'il s'agissait de pratique libérale ou hospitalière ; de son côté, l'AFA a rapporté les résultats issus du registre des MICI du Nord-Ouest de la France (EPIMAD¹⁸⁴) et qui a observé que 80 % des diagnostics initiaux de MICI étaient conduits par des gastro-entérologues libéraux, 13 % en hôpitaux généraux et 7 % en CHU.
- 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).

¹⁸¹ Sept cent soixante-dix-huit 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 12).

¹⁸² Huit mille quatre cent soixante-et-un adhérents en 2019, association disposant d'un agrément national créée en 1984 (budget 2019 : 1,5 millions € ; association ayant reçu 2 000 € en 2016 par un industriel impliqué par le dosage de calprotectine ; cf. annexe 12).

¹⁸³ Pot de prélèvement jugé notamment trop petit.

¹⁸⁴ Départements couverts : Nord, Pas-de-Calais, Somme, Seine-Maritime.

► 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* ».
- 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 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 ou à ne pas changer durant suivi et au sujet de l'existence de différents jugements internationaux portant sur 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.
- L'AFA a indiqué qu'en contexte de suspicion de rechute de MICI, le recours à un dosage de calprotectine fécale serait justifié en indiquant que ce dosage est « *plus spécifique* » et « *plus prédictif précocement* » que la CRP.

► Attentes des patients ciblant le dosage de calprotectine fécale

- L'attente principale des patients lors de suspicion de rechute de MICI est, selon l'AFA, « *d'agir au plus tôt et au plus vite pour endiguer la poussée plus efficacement* », la rechute étant « *quelque chose d'extrêmement mal vécue par les patients* » ; l'AFA a ainsi souligné que la principale préoccupation des patients en la matière serait de « *pouvoir prédire précocement une poussée, bien avant les signes cliniques et ainsi de pouvoir réajuster un traitement sans passer forcément par la case coloscopie* ».
- 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 en outre 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 de prise en charge, notamment pour le SII qui est en large partie suivi en soins primaires (*cf. supra*) ; l'AFA a souligné l'attente des patients que le dosage de calprotectine soit pris en charge, quel que soit le secteur de soins.

4. Résultats en population pédiatrique



Intérêt diagnostique (Qa)

<i>Données objectives publiées</i>	p. 49
<i>Opinions externes publiées</i>	p. 49

Observance et impact organisationnel (Qb)

<i>Observance et acceptabilité</i>	p. 52
<i>Impact sur le volume d'endoscopies</i>	p. 52

Opinions des parties prenantes consultées par la HAS	p. 53
---	-------

4.1 Intérêt diagnostique (Qa)

4.1.1 Données objectives publiées

Ce rapport a recherché les essais ayant estimé la capacité du dosage de calprotectine à distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI en population pédiatrique (annexe 4). Cette recherche n'a ainsi identifié qu'une étude prospective¹⁸⁵ menée en centre tertiaire de soins au Canada (Ricciuto *et al.*, 2018 (131)). Cette étude a inclus une série consécutive de 37 sujets pédiatriques présentant une cholangite sclérosante primitive (CSP), associée à une MICI (RCH principalement). Ces sujets ont fait l'objet d'un dosage de calprotectine réalisé au moyen d'une méthode ELISA à partir d'un prélèvement fécal mis en œuvre dans les 48 heures avant coloscopie ; les MICI ainsi explorées ont été déclarées actives à partir d'un score endoscopique étendu *UCEIS* de « 1 ». S'appuyant alors sur un seuil de 93 µg/g choisi *a posteriori* à partir des résultats obtenus, ces auteurs ont estimé que la calprotectine disposait dans leur série d'une sensibilité¹⁸⁶ de 92 % (IC 95 %¹⁸⁷, [0,74-0,99]) et d'une spécificité de 100 % (IC 95 %, [0,48-1,00]) pour distinguer les sujets actifs à l'endoscopie de ceux présentant une « cicatrisation muqueuse ». Ces estimations préliminaires présentent trois limites principales : leur transposabilité à la pratique est problématique, ces estimations ayant été émises dans un contexte très spécifique de soins¹⁸⁸ ; ces estimations sont incertaines¹⁸⁹ ; ces estimations sont associées à un risque élevé de biais les exposant à un risque de surestimation des performances réelles de calprotectine¹⁹⁰. Le caractère isolé en outre de ces estimations ne permet pas d'évaluer leur cohérence externe.

4.1.2 Opinion publiées

► Recommandations de bonne pratique (n=11 ; cf. figure 2, p. 21)

Recommandations émises par les organismes européens de gastro-entérologie (n=9)

L'*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* et l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* ont publié neuf consensus dédiés aux MICI pédiatriques depuis 2012 (132-140). Ces consensus ont été examinés afin d'y rechercher toute recommandation gradée émise au sujet du diagnostic de rechute de MICI pédiatrique. Il n'a ainsi été retrouvé aucune recommandation de ce type préconisant, lors de suspicion de rechute de

¹⁸⁵ Seule l'une des méta-analyses décrites dans la partie précédente (33) a fait état d'une étude menée en population pédiatrique par Inoue *et al.* (130) ; cette étude ne répondait néanmoins pas aux critères de sélection prévus par ce rapport ; elle a donc été exclue de cette analyse (annexe 5).

¹⁸⁶ Estimations présentées dans ce rapport, en inversant la logique des auteurs qui ont estimé la sensibilité de calprotectine pour identifier un état de cicatrisation muqueuse.

¹⁸⁷ Intervalle de confiance à 95 % estimé par ce rapport (*Review Manager v 5.3*, collaboration *Cochrane*).

¹⁸⁸ Estimations produites dans un centre tertiaire de soins ; sujets inclus présentant une association de MICI et de CSP.

¹⁸⁹ Effectif inclus limité à l'origine d'intervalles de confiance très étendus.

¹⁹⁰ Seuil d'interprétation de calprotectine optimisé *a posteriori* à partir des observations réunies ; concentration médiane de calprotectine très élevée chez les sujets actifs, sans explication médicale associée à ce résultat (*i.e.*, 1694 µg/g).

MICI, de trier systématiquement les indications d'endoscopie en fonction du résultat d'un dosage de calprotectine fécale ; les organismes professionnels européens n'ont donc pas explicitement validé l'indication de calprotectine évaluée dans ce rapport pour le contexte pédiatrique.

Dans le détail, la société européenne de gastro-pédiatrie, l'ESPGHAN, a publié en 2018 un consensus général consacré à la place de l'endoscopie dans le suivi global de MICI pédiatrique ; elle y a ainsi notamment recommandé de recourir à une endoscopie lorsque les symptômes observés ne permettent pas de trancher entre une poussée inflammatoire et une poussée fonctionnelle¹⁹¹ (138).

Ce positionnement a été repris par l'ECCO/ESPGHAN dans un consensus limité à la seule prise en charge des RCH pédiatriques (139). Ce positionnement y a été nuancé sur avis d'experts en indiquant que dans le cas particulier des RCH ce recours à l'endoscopie n'est pas indispensable lors de rechutes « non sévères », mais il pourrait davantage l'être si la suspicion de rechute de RCH s'accompagne d'une augmentation de la concentration fécale de calprotectine¹⁹². Cette nuance n'a toutefois pas été explicitée par ce consensus qui n'a notamment pas précisé les circonstances exactes de prescription à prévoir pour ce dosage et qui n'a pas non plus identifié d'essai diagnostique mené à ce sujet en contexte pédiatrique. Se référant dès lors uniquement à des essais menés en population adulte, ce consensus a en outre précisé dans ses « conseils de pratique » qu'il n'existait pas encore de seuil consensuel de calprotectine même si les données disponibles pouvaient inciter à considérer qu'une inflammation pourrait être suspectée au-delà d'une concentration fécale de 250 µg/g¹⁹³. Un consensus antérieur de l'ECCO également dédié aux RCH pédiatriques a souligné de son côté que même si la calprotectine est potentiellement un meilleur marqueur d'inflammation que ne le sont les marqueurs sanguins utilisés, il n'a pas été établi que la systématisation de ce dosage pouvait être plus bénéfique que ne l'est le suivi clinique mis en œuvre en pratique¹⁹⁴ (132).

Pour finir, un consensus émis en 2014 par l'ECCO au sujet des cas pédiatriques de maladie de Crohn a quant à lui souligné que le seuil d'interprétation de calprotectine n'était pas encore défini¹⁹⁵ (134).

Recommandations françaises (n=2)

Deux recommandations françaises ont été émises par la SFED en contexte de MICI pédiatrique (141, 142) ; aucune d'elles n'a abordé la question d'un recours à un dosage de calprotectine fécale dans un contexte de suspicion de rechute de MICI. Il ne semble donc pas exister de consensus professionnel français publié en date de ce rapport et ayant validé en contexte pédiatrique l'indication de calprotectine évaluée dans ce rapport.

¹⁹¹ "Endoscopic evaluation of the intestinal mucosa is recommended in the following circumstances (EL3; RGC). (85 % agreement) : Before major treatment changes (escalating or de-escalating) (EL2; RGB) ; In symptomatic patients when it is not clear whether the symptoms are inflammation-related, such as when IBS is suspected to account for symptoms (EL3; RGC);..." étant alors ajouté comme "practical point" que "It is key to report the degree of change of endoscopic activity since previous evaluation (ie, decreased, increased, equal)" (138).

¹⁹² "Colonoscopic evaluation is recommended at diagnosis [EL4, adults EL4], before major therapeutic modifications [EL5, adults EL5], for cancer surveillance [EL5, adults EL3], and when it is not clear if symptoms are disease-related especially if calprotectine is elevated [EL5, adults EL5]; it is not routinely indicated during relapses that are not severe [EL5, adults EL5]." (EL5 : avis d'experts) (139).

¹⁹³ "There is no ideal cutoff value of fecal calprotectin to reflect mucosal inflammation and predict disease outcome (Tables 2 and 3). Values differ substantially in the different studies using different reference standards. Cutoff value <100 mg/g usually reflects remission while >250mg/g more accurately predicts mucosal inflammation. The value that should trigger an endoscopic evaluation or a change in treatment should be thus individualized based on these values, especially when values increase over time" (139).

¹⁹⁴ "Fecal biomarkers may certainly be useful in some cases in which the association of symptoms with mucosal inflammation is in question, such as with nonbloody diarrhea. Further research is required to compare the performance of fecal biomarkers to clinical judgment before recommending the use of fecal biomarkers for routine monitoring of disease activity in all patients" (132).

¹⁹⁵ "Non-invasive biomarkers of mucosal healing such as fecal calprotectin are particularly useful for children as a way of monitoring resolution or recurrence of intestinal inflammation, but the cutoff value in each scenario that should trigger change in management is still elusive" (134).

► Évaluations de technologie de santé (n=1)

L'intérêt du dosage de calprotectine fécale pour le suivi de MICI a été évalué¹⁹⁶ par l'agence australienne du MSAC¹⁹⁷ en mars 2018 (117). Comme cela a été précédemment souligné (cf. p. 40), cette agence s'est prononcée de façon globale et à l'issue de son analyse en défaveur de la prise en charge par la collectivité de cette indication de calprotectine ; il semble donc convenir de considérer que cette indication de suivi de MICI par calprotectine n'a été validée par le MSAC ni en population adulte, ni en population pédiatrique.

► Autres documents (n=3)

Plusieurs organisations internationales ont précisé les critères cliniques qu'elles jugeaient nécessaires pour évaluer l'intérêt de traitements développés en contexte de MICI pédiatrique. Ce champ diffère de celui ciblé par ce rapport mais observant qu'il était question dans ces documents de la place respective accordée à l'endoscopie et aux marqueurs fécaux, il a été jugé utile de rapporter ces éléments pour éclairer au mieux ce rapport :

- la première de ces publications a ainsi été émise en 2015 par le comité pédiatrique de l'ECCO¹⁹⁸ (143) ; cette publication a ainsi consacré l'une de ses dix recommandations au dosage de calprotectine en indiquant à son sujet que « *même si elle est supérieure à la protéine C réactive (CRP) et à la vitesse de sédimentation (VS) pour refléter le degré d'inflammation, la calprotectine fécale (CF) doit être uniquement utilisée comme critère secondaire d'essai en raison de sa large variabilité de résultats la rendant imprécise, en raison de sa faible sensibilité à des changements à court-terme et en raison de son manque de seuil consensuel pour catégoriser le niveau d'activité de MICI (taux d'agrément, 90 %) » ;*
- de façon plus restrictive, l'*International Inflammatory Bowel Disease Working Group* (i-IBD), la *FDA*¹⁹⁹ (USA), l'*EMA*²⁰⁰ (Europe), *Health Canada* et la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan* se sont associés en 2014, puis en 2017 pour conclure qu'aucun biomarqueur sanguin ou fécal ne pouvait encore se substituer aux indices d'activité ou aux biopsies afin d'évaluer les effets des traitements testés lors de MICI pédiatrique, jugeant qu'aucun de ces marqueurs n'était encore assez « sensible » à cet effet (144, 145) ; ce *consortium* préconisait alors de poursuivre la recherche autour des marqueurs les plus prometteurs pour qu'ils puissent à terme tenir un éventuel rôle de critère de substitution d'efficacité des traitements testés ; la calprotectine fécale faisait partie des marqueurs perçus comme les plus prometteurs.

¹⁹⁶ Pour rappel, le NICE (Royaume-Uni, 2013/2016) n'a évalué l'intérêt du dosage de calprotectine fécale que dans le cadre du diagnostic initial de MICI (115, 116).

¹⁹⁷ *Medical services advisory committee (MSAC, Australie)*.

¹⁹⁸ *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*.

¹⁹⁹ *United States Food and Drug Administration (FDA)*.

²⁰⁰ *European Medicines Agency (EMA)*.

4.2 Observance et impact organisationnel (Qb)

4.2.1 Observance & acceptabilité

► « Observance diagnostique » objectivée en pratique (n=1)

Ce rapport n'a identifié aucune étude prospective ayant évalué l'observance de dosages de calprotectine prescrits en population pédiatrique.

À défaut, il a été décidé de rapporter les observations de l'unique série de cas rétrospective ayant été identifiée à ce sujet ; cette étude a reconstitué une série de 100 sujets consécutifs à qui un dosage de calprotectine fécale avait été prescrit (âge médian, 13,7 ans ; Crohn, 60 % / RCH, 27 % / forme non classée, 13 %) (146). Ces sujets auraient²⁰¹ ainsi fait l'objet de 337 prescriptions de calprotectine sur une période de 2 à 3 ans (indications de dosage non précisées) ; il a alors été estimé qu'environ 30 % de ces prescriptions n'avaient pas été suivies en pratique (*i.e.*, 100/337). Les auteurs de cet essai ont alors considéré que l'observance des dosages de calprotectine pourrait être supérieure en population pédiatrique qu'en population adulte²⁰², citant pour ce faire l'unique étude d'observance identifiée dans ce rapport en population adulte (*cf.* p. 42). Les auteurs de cette étude pédiatrique ont toutefois souligné que d'autres études devaient être menées en population pédiatrique pour cerner notamment les facteurs de non compliance à ce dosage.

► Enquêtes déclaratives de perception (n=1)

Une enquête déclarative a été conduite aux Pays-Bas à l'aide d'un auto-questionnaire afin de préciser la « perception » d'adolescents vis-à-vis des prélèvements fécaux qui avaient été prescrits dans le cadre de leur suivi de MICI (n=72 ; âge médian : 15 ans (147)). Cette enquête a ainsi observé que : l'implication des parents semblait capitale pour la mise en œuvre effective des prélèvements fécaux prescrits (78 à 85 % des prélèvements seraient initiés puis assistés par les parents) ; un tiers à un quart des sujets pédiatriques répondants ont indiqué être « gênés » par les diverses manœuvres nécessaires au recueil de leurs selles. Cette étude présente deux limites principales : sa portée d'observation est limitée (« ressenti » et non mesure d'observance) ; cette enquête n'a pas pu être exhaustive (non répondants : 41 %).

4.2.2 Impact organisationnel

La recherche bibliographique de ce rapport n'a identifié aucun essai prospectif ayant évalué l'impact du dosage de calprotectine fécale sur le volume d'endoscopies mises en œuvre en population pédiatrique (figure 2).

A défaut et par soucis d'exhaustivité, il est possible de faire état de l'unique série de cas rétrospective publiée et identifiée en ce domaine qui a été conduite au Canada auprès de 77 sujets pédiatriques suivis pour MICI (âge médian, 14 ans ; Crohn, 49 % ; RCH, 49 % ; non classé, 2 %) (148). Ces sujets auraient fait l'objet de 115 prescriptions de dosage de calprotectine visant à explorer des symptômes à l'origine de suspicions de rechute de MICI²⁰³. Près des deux tiers des prélèvements ainsi réalisés ont été définis comme « positifs », c'est-à-dire comme étant associés à une concentration de calprotectine supérieure à 250 µg/g (74/115). Au final, seuls quatorze sujets ont fait l'objet d'une exploration endoscopique, deux en présence d'un dosage « négatif » de calprotectine, les autres en présence d'un dosage positif (12/74 dosages positifs, soit environ 16 %). Ces auteurs ont fait également état de fréquences de « changement de traitement », sans toutefois clairement stipuler s'il s'agissait de changements effectifs ou s'il s'agissait uniquement d'intentions et sans non plus faire état de l'utilisation de méthodes permettant de certifier que ces changements pouvaient être imputés au seul dosage de calprotectine. Sous ces réserves, les sujets présentant un dosage positif de calprotectine ont été « associés » à une intensification thérapeutique (effective ou intentionnelle) dans

²⁰¹ Les auteurs de cette publication n'ont pas précisé le support de notification qu'ils ont utilisé pour identifier les prélèvements prescrits et ceux réalisés (base de données informatique ?).

²⁰² Trente-cinq pour cent (sujets adultes) vs 70 % (sujets pédiatriques), *cf.* p. 41.

²⁰³ Douleur abdominale (33 %), rectorragie (21 %), diarrhée (19,1 %), amaigrissement (13 %), asthénie (6,9 %), autres (6,9 %).

86 % des cas (nature de l'intensification non détaillée) ; parallèlement, 17 % des sujets associés à un dosage négatif de calprotectine auraient fait l'objet d'un « changement thérapeutique ».

4.3 Opinions des parties prenantes consultées par la HAS

4.3.1 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 au sujet des données réunies dans ce rapport en population pédiatrique (réponses reçues reproduites en annexe 12) ; seuls le CNPP et le CNP de BM se sont positionnés dans ce champ pédiatrique, le CNPHG se déclarant « *non compétent* » en ce domaine.

► Évaluation factuelle de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale

Les CNP consultés n'ont pas connaissance d'essais manquants dans l'analyse conduite par la HAS²⁰⁴. Le CNPP a souligné complémentirement que « *de nombreux points soulevés par ce rapport ne disposent pas de données publiées pour répondre* » ; ce CNP a alors suggéré « *à défaut de mieux* » la perspective d'une éventuelle enquête de pratique qui pourrait être menée auprès des gastro-pédiatres français²⁰⁵.

Les CNPP et CNP de BM ont précisé qu'il n'existe pas actuellement en France de consensus professionnel établi autour du niveau minimal de sensibilité/spécificité ou de celui de valeur prédictive positive/négative qu'il convient d'exiger du dosage de calprotectine en population pédiatrique pour le diagnostic de rechute de MICI²⁰⁶.

Ces CNP ont indiqué que les faux négatifs de calprotectine pourraient exposer à un risque de « *sous-traiter ou d'être faussement rassuré* » ; le CNPP a également précisé que les faux positifs de calprotectine « *risquent de pousser à majorer le traitement ou à réaliser des explorations endoscopiques à tort* » ; ce CNP a toutefois souligné qu'il s'agit là à son sens d'un risque « *théorique* » puisque « *nous sommes dans l'hypothèse d'une suspicion de rechute et le dosage de calprotectine serait avant une décision d'endoscopie qui était de toute façon envisagée*²⁰⁷ ».

Interrogé sur leur jugement global de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine, le CNPP a souligné qu'il n'existe à ce sujet ni « *publications permettant de trancher* » ni « *consensus publiés par la communauté des gastro-pédiatres et des gastro-entérologues d'adultes prenant en charge les enfants* » ; ce CNP a néanmoins souligné que l'utilisation du dosage de calprotectine « *est déjà largement une réalité* » en pratique justifiant pour partie cette évolution par « *la pénurie d'anesthésistes pédiatriques* » qui « *rend plus complexe la réalisation d'endoscopie sous anesthésie générale pour les enfants*²⁰⁸ » ; le CNPP a alors exprimé que « *de ce fait ce dosage peut aider à la décision thérapeutique et diagnostique*²⁰⁹ ». Parallèlement et dans ce même sens, le CNP de BM a souligné que « *ce dosage non agressif est essentiel en population pédiatrique*²¹⁰ ».

► Impact organisationnel et acceptabilité du dosage de calprotectine fécale

Les CNP consultés n'ont pas connaissance d'essai manquant dans l'analyse conduite par la HAS au sujet de l'impact organisationnel et au sujet de l'acceptabilité du dosage de calprotectine en

²⁰⁴ Cf. question P1 ; annexe 12.

²⁰⁵ Cf. question C7 ; annexe 12.

²⁰⁶ Cf. question P3 ; annexe 12.

²⁰⁷ Cf. question P4 ; annexe 12.

²⁰⁸ Cf. question P5 ; annexe 12.

²⁰⁹ Cf. question P16 ; annexe 12.

²¹⁰ Cf. question P8 ; annexe 12.

population pédiatrique²¹¹. Ils n'ont également pas connaissance de données de pratique qui pourraient compléter cette évaluation²¹². Le CNPP a indiqué au-delà au sujet de l'acceptabilité du dosage de calprotectine que « *de manière empirique, de nombreuses analyses de selles sont déjà réalisées chez l'enfant sans rencontrer de problème particulier*²¹³ », complétant ce point en soulignant que « *par contre, le fait de devoir apporter les selles complique parfois l'organisation de ce dosage*²¹⁴ ». De son côté, le CNP de BM a souligné au sujet de l'impact organisationnel du dosage de calprotectine que « *le non remboursement actuel du dosage exclue toute évaluation objective*²¹⁵ ».

► Conditions de réalisation du dosage de calprotectine fécale

Technique de dosage²¹⁶

Le CNPP s'est déclaré non compétent pour préciser la ou les techniques de dosage à utiliser en pratique pédiatrique. De son côté, le CNP de BM a considéré qu'il n'y avait pas de limitation de technique à appliquer à ce sujet, précisant néanmoins que « *l'interprétation doit se faire en tenant compte de la technique de dosage* ».

Seuil et zone grise de dosage²¹⁷

Les CNP consultés considèrent que le seuil d'interprétation du dosage de calprotectine doit être adapté à l'âge du sujet pédiatrique considéré, le CNPP soulignant néanmoins « *l'absence de consensus fort publié* » autour de ce paramètre clé. Dans ce contexte, les CNP consultés n'ont pas proposé de recourir aux mêmes seuils :

- le CNPP a en effet considéré que « *250 µg/g semble être un seuil pertinent* », bien que « *dans la littérature, les seuils de calprotectine varient selon l'âge et notamment chez les moins de deux ans. Les seuils ne sont pas clairement définis avec des variations importantes selon l'âge* », citant à cet effet des variations allant de « *615 µg/g à 6 mois* » à « *55 µg/g à 24 mois* ».
- de son côté, le CNP de BM a considéré qu'un seuil de 50 µg/g doit être appliqué au-dessus de 5 ans pour être élevé à 100 µg/g entre 3 et 5 ans et à 150 µg/g entre 1 et 5 ans ; ce CNP a en outre précisé qu'une zone grise allant jusqu'à 200 µg/g devait être également utilisée et adaptée aux variations de seuils mentionnés en fonction de l'âge du sujet testé.

Précautions et circonstances particulières de dosages²¹⁸

Les CNP consultés n'ont pas fait état de « *contre-indications* » du dosage de calprotectine en pratique pédiatrique ; le CNPP a toutefois souligné la nécessité de suivre des « *précautions techniques de recueil et de conservation* » ; le CNP de BM a en outre rappelé la nécessité « *d'interprétation circonstanciée face à notamment la présence d'une infection gastro-intestinale (situation fréquemment rencontrée en population pédiatrique)* », complétant ainsi le rappel du CNPP mentionnant « *l'existence de faux positifs* » de calprotectine en pratique pédiatrique.

► Positionnement global des CNP consultés

Interrogés sur le degré de maturité de l'acte de dosage de calprotectine, les CNP consultés ont considéré que le dosage de calprotectine fécale n'était plus en « *acte en recherche clinique*²¹⁹ » : le CNP de BM a justifié ce jugement en indiquant que le dosage de calprotectine est « *accessible*

²¹¹ Cf. questions P9 et P13 ; annexe 12.

²¹² Cf. questions P10 et P14 ; annexe 12.

²¹³ Cf. question P11 ; annexe 12.

²¹⁴ Cf. question P15 ; annexe 12.

²¹⁵ Cf. question P15 ; annexe 12.

²¹⁶ Cf. question P17 ; annexe 12.

²¹⁷ Cf. question P17-19 ; annexe 12.

²¹⁸ Cf. question P18 ; annexe 12.

²¹⁹ Cf. questions P22 et P23 ; annexe 12.

depuis plus de 15 ans » en pratique française ; le CNPP a rappelé de son côté que « dans les centres (notamment CHU) prenant en charge » les MICI pédiatriques, « le dosage de calprotectine est déjà intégré à la pratique courante » ; le CNPP a toutefois conclu que « ce dosage est donc plus qu'un acte de recherche clinique, mais il n'est pas pour autant validé » ; ce CNP a au-delà souligné que « sa centralisation rend parfois plus difficile sa réalisation ». Le CNP de BM a par ailleurs fait état à plusieurs reprises de la nécessité d'interprétation « collégiale » des résultats de dosage de calprotectine fécale.

Le CNPP a en outre souligné « qu'une grande partie des patients » pédiatriques ayant une MICI « sont suivis par des spécialistes », concluant alors que l'acte de dosage de calprotectine ne constitue pas par conséquent « un acte de soins primaires²²⁰ ».

Les CNP consultés ont pour finir souligné l'absence de données disponibles pour estimer avec fiabilité la population pédiatrique cible de dosages de calprotectine prescrits pour le diagnostic de rechute de MICI²²¹. Le CNPP a pour autant considéré que cette cible ne devrait représenter qu'une « fraction des patients » pédiatriques, à savoir ceux en situation de rechute potentielle, sans signe patent ce qui correspondrait à un maximum de 2000 à 3000 sujets pédiatriques par an.

4.3.2 Associations de patients

L'association des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII) et l'association François Aupetit « des malades et proches mobilisés 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 12 et synthèse de ces réponses en p. 47-48). Ces associations n'ont pas formulé de réponses qui soient spécifiques aux sujets pédiatriques.

²²⁰ Cf. question P22 et C6 ; annexe 12.

²²¹ Cf. questions P20-21 ; annexe 12.

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 santé²²². Cette dérogation ayant vocation à être transitoire, les organismes de gastro-entérologie et la CNAM ont demandé à la HAS d'apprécier le bien-fondé de l'inscription de cet acte à la NABM afin d'évoluer ainsi potentiellement vers son 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 devait évaluer dans ce rapport l'intérêt de la calprotectine pour le diagnostic de rechute de MICI conduit chez des sujets ne présentant ni évacuation fécale sanglante ni CRP élevée ; cet intérêt devait être estimé en distinguant les sujets adultes et pédiatriques et au regard des deux questions suivantes :

- **question médicale (Qa)** : le dosage de calprotectine fécale permet-il d'identifier les rechutes de MICI qui pourraient être préalablement omises par l'examen clinique et par un dosage sérique de protéine C réactive ? (questionnement médical principal nécessitant une sensibilité optimale de calprotectine)
- **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 digestive auprès de sujets présentant une poussée fonctionnelle ? (questionnement organisationnel secondaire nécessitant une spécificité optimale de calprotectine)

► Principaux constats émanant de cette évaluation

L'hétérogénéité, l'imprécision et le caractère indirect des estimations diagnostiques disponibles (i), la quasi-absence de données de pratique française (ii), la diversité et parfois la divergence des opinions professionnelles réunies (iii) et la variabilité des décisions prises à l'international (iv) **génèrent à l'issue de ce rapport une incertitude étendue qui ne permet pas :**

- **d'établir un diagnostic de situation sanitaire** permettant d'identifier les leviers sur lesquels il conviendrait d'agir pour apporter une réponse proportionnée aux écueils actuellement associés en France au diagnostic de rechute de MICI²²³ ;
- **de répondre aux questions clés qui intéressent les professionnels et les patients**, à savoir estimer quelle part des rechutes actuellement omises pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine si celui-ci venait à compléter la stratégie actuelle et quelle proportion d'endoscopies pourrait être évitée en parallèle en cas de poussée fonctionnelle²²⁴ ;
- **d'identifier le niveau minimal de sensibilité et de spécificité** que la communauté médicale attend de ce dosage pour pouvoir émettre un avis en cohérence avec cette attente ;
- **de définir des conditions de réalisation consensuelles de dosage de calprotectine** afin de pouvoir garantir aux patients une démarche reproductible de soins et un niveau optimal de performance diagnostique de dosage²²⁵ ;

²²² 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. p. 4).

²²³ Population cible du dosage de calprotectine ? Volume d'endoscopies mises en œuvre dans ce contexte et lors de poussées fonctionnelles ? Acceptabilité des prélèvements fécaux demandés ? Volume actuel de dosages réalisés hors des établissements de santé ? Fréquence et étendue des retards éventuels de diagnostic de rechute de MICI ?

²²⁴ Le dosage de calprotectine a au contraire été évalué dans un ensemble hétérogène d'indications, comme un test isolé.

²²⁵ Quel seuil choisir avec ou sans zone grise et sur quelle base ? Quelle trousse choisir ? Peut-on en changer durant le suivi ? Un suivi mixte à l'hôpital et en ville imposerait-il l'utilisation de trousse commune de dosage, 20 % des patients étant suivis en milieu hospitalier selon le registre EPIMAD ?

- **de lier le dosage de calprotectine à un objectif médical univoque**, les parties prenantes professionnelles consultées ayant en effet souligné qu'un dosage positif/négatif pourrait variablement motiver ou éviter une endoscopie voire conduire directement à des modifications thérapeutiques, convenant de souligner qu'aucun essai d'utilité clinique n'a été identifié à cet effet en contexte de diagnostic de rechute de MICI ;
- **d'identifier un jugement professionnel consensuel et explicite autour du niveau de maturité du dosage de calprotectine** en vue de son utilisation en pratique pédiatrique ou auprès d'adultes présentant une suspicion de rechute de rectocolite hémorragique²²⁶.

Cette incertitude a été soulignée à l'échelle internationale par une publication²²⁷ de l'*International Organization for the study of inflammatory bowel disease (IOIBD*²²⁸, juin 2019) qui est partie du constat²²⁹ « [qu'] il n'existe pas de consensus pour intégrer de façon optimale les biomarqueurs tant dans la recherche que dans la pratique clinique consacrées aux MICI » (2). Après avoir analysé les recommandations, les documents émanant d'agences de régulation et les publications cliniques disponibles, l'*IOIBD* a alors conclu que²³⁰ « la concentration fécale en calprotectine n'est pas un biomarqueur valide de l'activité de MICI en raison de son manque de fiabilité technique et clinique, en raison du manque d'évaluation de ses performances pour remplacer l'endoscopie et en raison du manque d'évaluation de sa sensibilité aux changements d'état des MICI ».

► Données de recherche clinique attendues

Face à cette incertitude étendue et pour répondre à l'attente des patients et praticiens de voir réduire autant que possible l'invasivité des pratiques actuelles de diagnostic de rechute de MICI, 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 vigueur²³¹ ;
- l'acceptabilité effective de ce dosage et ses causes éventuelles de refus dans ce contexte ;
- l'intérêt diagnostique d'un dosage de calprotectine prescrit dans des circonstances explicites²³², selon des conditions techniques reproductibles²³³, ce dosage devant être évalué non comme un test isolé mais comme un test venant compléter la stratégie diagnostique actuelle;
- et l'impact décisionnel²³⁴ de ce dosage.

²²⁶ Dans l'une de ses réponses, le CNPHGE a qualifié cette utilisation de valide mais il a préconisé en parallèle de suivre le choix effectué par l'assurance maladie en Belgique qui ne rembourse le dosage de calprotectine que pour le suivi de maladie de Crohn, et il s'est en outre référé pour le choix du seuil à un consensus en cours de rédaction portant sur le suivi thérapeutique de MICI et qui fait état de l'absence de consensus obtenu autour de ce seuil pour le suivi de RCH

²²⁷ L'un des auteurs de cette publication de l'*IOIBD* est un représentant français du bureau du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID).

²²⁸ "The ... IOIBD is the only international worldwide organization devoted to these chronic and sometimes disabling diseases involving different parts of the gastrointestinal tract".

²²⁹ "There is no consensus on the best way to integrate biomarkers into inflammatory bowel disease (IBD) research and clinical practice".

²³⁰ "Fecal level of calprotectine has not been validated as a biomarker for IBD activity, due to lack of technical and clinical reliability, assessment of performance when used as a replacement for endoscopy, and assessment of responsiveness to changes in disease states".

²³¹ Notamment : leviers des prescriptions d'endoscopie ? % de rechutes faisant l'objet d'un retard au diagnostic dû à un défaut de sensibilité de l'examen clinique ou de CRP ? % de poussées fonctionnelles faisant l'objet d'une endoscopie ?

²³² Notamment : signes cliniques et biologiques exclus ; antériorité maximale admise d'endoscopie ; ...

²³³ Notamment : technique de dosage, trousse, type d'anticorps, gamme mesurable, technique d'échantillonnage, dilutions éventuelles, seuil et zone grise fixés *a priori*, ...

²³⁴ Part notamment des dosages positifs/négatifs donnant lieu à d'autres examens en particulier endoscopiques ; part également des dosages positifs/négatifs motivant des modifications thérapeutiques ; ...

► 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 évaluées ; il n'est par conséquent pas possible de préciser à l'issue de cette évaluation et pour la pratique française :

- quelle part des rechutes de MICI fait l'objet d'un retard du diagnostic en raison d'un défaut de sensibilité du couple examen clinique-dosage de CRP actuellement utilisé ;
- quelle part de poussées fonctionnelles fait actuellement l'objet d'une endoscopie ;
- quelle part des rechutes de MICI omises par le couple examen clinique-dosage de CRP pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine fécale si ce test venait à compléter la stratégie diagnostique actuelle (Qa) ;
- quelle influence le dosage de calprotectine pourrait exercer sur le volume d'endoscopies mises en œuvre, en particulier lors de poussée fonctionnelle (Qb) ;
- et plus largement la population cible à associer à ce dosage dans l'indication de ce rapport.

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 et réalisée selon les modalités précédemment définies.

Annexes

Annexe 1. Conformité de cette méta-analyse vis-à-vis des recommandations émises par le groupe PRISMA-DTA et par la collaboration EUnetHTA.....	60
Annexe 2. Recherches bibliographiques mises en œuvre dans ce rapport.....	64
Annexe 3. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation de l'intérêt diagnostique de calprotectine définis lors de la phase de cadrage (Qa).....	67
Annexe 4. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation appliqués dans ce rapport.....	69
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)	72
Annexe 6. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'intérêt diagnostique de la calprotectine en population adulte (Qa).....	85
Annexe 7. Transposabilité médicale et technique des essais diagnostiques menés en population adulte (Qa).....	89
Annexe 8. Séries d'estimations diagnostiques n'ayant pas pu être incluses dans les méta-analyses de ce rapport en raison de l'application isolée d'un seuil atypique d'interprétation du dosage de calprotectine (Qa).....	100
Annexe 9. Résultats de méta-analyses diagnostiques en population adulte.....	102
Annexe 10. Modalités d'estimation des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) associées au dosage de calprotectine en population adulte.....	103
Annexe 11. Comparaison directe des performances diagnostiques de calprotectine fécale et de protéine C réactive en population adulte.....	104
Annexe 12. Réponses apportées par les parties prenantes consultées (conseils nationaux professionnels et associations de patients).	106
Annexe 13. Audition complémentaire d'expert par le Collège de la HAS.....	155

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

Ce rapport d'évaluation de la HAS respecte l'ensemble des recommandations qui ont été publiées par le groupe *PRISMA-DTA*²³⁵ en janvier 2018 dans le *JAMA* (39) (tableau 5).

Ce rapport se conforme également aux recommandations spécifiquement émises par la collaboration *EUnetHTA* au sujet des méta-analyses diagnostiques (tableau 6).

²³⁵ "*PRISMA-DTA*": *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies* (39).

Tableau 5. Analyse de conformité de ce rapport d'évaluation de la HAS vis-à-vis des standards *PRISMA-DTA* publiés (39).

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.	17-18
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	4-11
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	13-16
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).	14
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	5 ; 17
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.	17-18
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.	69-71
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.	64-66
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	64-66
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).	20
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.	17-18 ; 89-95
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).	69-71
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.	85-88
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).	29
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	22-26

Tableau 5 (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.	18
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	18 ; 29-31
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.	21 ; 72-84
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	22-28
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	20-21 ; 26 ; 85-88
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.	32
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	29-33 ; 102
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).	29-33 ; 102
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	6-10
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).	20-21
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).	10-11 ; 56-57
FUNDING			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	174

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 6. Analyse de conformité de ce rapport d'évaluation de la HAS vis-à-vis des recommandations émises par la collaboration *EUnetHTA* au sujet de la conduite de méta-analyses diagnostiques (40X).

EUNETHTA GUIDELINES	PAGES DE CE RAPPORT
<p>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>	p 17-18 ; 22 ; 29-30
<p>2) <i>“The quality of studies being pooled should be assessed using a recognised and validated quality assessment tool”.</i></p>	p 20-21 ; 85-88
<p>3) <i>“Pooled studies should be equivalent in terms of the index test, the reference standard, the patient population and the indication”.</i></p>	p 23-28
<p>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>	p 29-30
<p>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>	p 22-28 ; 69-71
<p>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>	p 18
<p>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>	p 29-33
<p>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>	p 19-28

Annexe 2. Recherches bibliographiques mises en œuvre dans ce rapport

► Bases documentaires consultées et équations de recherche appliquées

• Base Medline

Période ciblée	01/2000 à 08/2019
Filtres	langue (français, anglais)
Equation	<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 identifiées	n= 1202

• Base Embase (Ovid)

Période ciblée	01/2000 à 04/2018
Filtres	langue (français, anglais)
Equation	<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 identifiées	n=151

► Recherches complémentaires mises en œuvre

Les références bibliographiques des publications indexées dans les bases de données et examinées *in extenso* ont été consultées et prises en compte si elles répondaient aux critères de sélection retenus par cette évaluation (annexe 4). Les sites Internet d'agence d'évaluation de technologies de santé et d'organismes professionnels qui ont été consultés durant cette évaluation, sont par ailleurs recensés ci-dessous :

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>
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>
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 et d'évaluation de l'intérêt diagnostique de calprotectine définis lors de la phase de cadrage (Qa)

► Critères de sélection bibliographique initialement prévus lors du cadrage (1)

<p>Population cible</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>En priorité</u> : sujets en rémission de MICI présentant une poussée de symptômes digestifs sans selle sanglante associée (suspicion de rechute potentiellement motivée par la modification du score d'activité clinique décrivant la MICI concernée). • <u>A défaut (i.e., absence d'essai répondant aux critères prioritaires) et avec réserves majeures à prévoir concernant la transposabilité clinique de tels résultats</u> : sujets en rémission de MICI présentant une poussée de symptômes digestifs avec ou sans évacuations sanglantes (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"> • <u>Conditions techniques</u> : 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. • <u>Modalités d'interprétation</u> : résultat interprété selon un seuil prévu au protocole ; « zone grise » 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"> • Iléo-coloscopie ou à défaut coloscopie²³⁶ systématique (ou rectosigmoïdoscopie en cas de rectocolite hémorragique) interprétée en insu des autres tests²³⁷ ; examen idéalement suivi en cas de négativité et de justification clinique par une exploration complémentaire visant à exclure une rechute iléale de maladie de Crohn.
<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"> • <u>Technique</u> : prélèvement sanguin unique. • <u>Modalités d'interprétation</u> : seuil de positivité prévu au protocole.
<p>Schéma d'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Essai diagnostique ayant inclus de façon <u>prospective</u> des sujets (n>30) de <u>statut clinique inconnu</u> ; 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.

²³⁶ Scores endoscopiques éventuellement appliqués correspondant aux scores CDEIS, SES-CD, Mayo ou UCEIS.

²³⁷ Les délais séparant les divers tests mis en œuvre devront être les plus courts possibles (pour l'essentiel ≤ 1 mois selon les professionnels consultés lors de la phase de cadrage (1)).

► **Critères initialement prévus lors de la phase de cadrage pour évaluer l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale (Qa)**

Critère principal
Qa

• **Sensibilité/spécificité du dosage de calprotectine pour identifier, chez les sujets présentant un dosage normal de protéine C réactive, les rechutes inflammatoires de MICI** ; performances estimées *i)* selon le seuil de positivité le plus fréquemment rencontré *ii)* en différenciant les sujets adultes des enfants/adolescents et *iii)* en distinguant la technique de dosage utilisée ; le jugement d'évaluation portera en premier lieu sur la sensibilité de calprotectine dont une valeur optimale est attendue.

Critères secondaires
Qa

• **Analyse secondaire**, sensibilité/spécificité de calprotectine estimées dans les mêmes conditions que celles associées au critère principal mais sans condition de résultat préalable du dosage de protéine C réactive (condition de mise en œuvre : absence d'essai répondant au critère principal).

• **Fréquence des échecs partiels et complets du dosage de calprotectine fécale** : *proportion de prélèvements non dosés pour raison technique ; proportion de dosages en « zone grise »*.

Annexe 4. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation appliqués dans ce rapport

► Intérêt diagnostique du dosage de calprotectine (Qa) : critères reformulés lors de la conduite de cette évaluation

Critères de sélection bibliographique

Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • SUJETS ADULTES OU PEDIATRIQUES INCLUS DANS LE CADRE D'UN SUIVI²³⁸ D'ACTIVITE ENDOSCOPIQUE²³⁹ DE MICI conduit majoritairement hors d'un contexte postopératoire spécifique²⁴⁰.
Test à évaluer (obligatoire)	<ul style="list-style-type: none"> • DOSAGE DE LA CONCENTRATION FECALE DE CALPROTECTINE : prélèvement fécal séparé d'un mois au plus de l'exploration endoscopique²⁴¹ ; dosage unique²⁴² mis en œuvre auprès d'au moins 80 % des sujet inclus et interprété selon une technique, un classement et un seuil (en µg/g) définis dans l'essai publié.
Test de référence (obligatoire)	<ul style="list-style-type: none"> • ENDOSCOPIE DIGESTIVE SYSTEMATIQUE interprétée selon un score et un seuil d'activité définis²⁴³ dans l'essai publié.
Test de comparaison (facultatif)	<ul style="list-style-type: none"> • NIVEAU D'ACTIVITE CLINICO-BIOLOGIQUE DE MICI établi à l'issu de l'essai à partir d'un score d'activité clinique (type et seuil définis) couplé à un dosage sanguin de protéine C réactive (prélèvement unique et seuil de positivité défini). • À DEFAUT, DOSAGE SANGUIN DE LA PROTEINE C REACTIVE.
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • ESSAI DIAGNOSTIQUE PROSPECTIF présentant tableaux de contingence des performances diagnostiques de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ou, à défaut, colligeant les données nécessaires à leur reconstitution • OU, et en priorité, META-ANALYSE ayant sélectionné ce type d'essai et dont la sélection documentaire est à jour des essais ciblés par ce rapport.

²³⁸ Les essais ayant inclus plus 10 % de sujets associés à un diagnostic initial de MICI ont été exclus (annexe 5).

²³⁹ Le niveau d'activité endoscopique des sujets testés devait être inconnu à l'inclusion (essais diagnostiques) ou devait l'être lors de la visite de suivi prise en compte pour estimer les performances de calprotectine (essais thérapeutiques).

²⁴⁰ Les essais ayant inclus une majorité de MICI ayant fait l'objet d'une résection digestive ont été exclus (la demande des professionnels cible en effet la survenue d'une « rechute » et non celle d'une « récurrence » postopératoire (1) ; le suivi postopératoire de MICI requiert en outre l'utilisation de scores endoscopiques spécifiques et la littérature générale fait état d'utilisation nécessaire de seuils moindres et spécifiques à ce contexte afin de tenir compte de l'influence de résections iléocoliques antérieures.

²⁴¹ Délai fixé en accord avec les parties prenantes professionnelles consultées lors du cadrage (1).

²⁴² Une tolérance de 10 % a été appliquée signifiant qu'au plus 10 % des sujets ont pu faire l'objet de deux dosages pris en compte dans l'estimation globale des performances de calprotectine ; au-delà, l'essai a été exclu (annexe 5).

²⁴³ Conformément au positionnement pris par les professionnels lors du cadrage, la priorité a été donnée, en cas d'utilisation de plusieurs scores dans un même essai, au sous-score endoscopique de Mayo en contexte de rectocolite hémorragique ; pour la maladie de Crohn et à défaut d'utilisation d'un score endoscopique explicite dans l'essai examiné, la rémission endoscopique a été assimilée à la cicatrisation de toutes les ulcérations, conformément au positionnement des professionnels lors du cadrage ; ceux-ci ont en outre par la même souligné qu'il n'existait ni score ni seuil consensuel pour définir la rémission endoscopique de maladie de Crohn ; par conséquent, en cas d'utilisation de plusieurs scores endoscopiques dans un même essai, la priorité a été donnée dans les méta-analyses de ce rapport au score le plus représenté parmi les essais sélectionnés afin de limiter l'hétérogénéité potentielle des données réunies et afin d'en renforcer la pertinence médicale (1).

Critères d'évaluation

Analyse principale

- **Méta-analyse des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI :**
 - performances diagnostiques estimées en différenciant les sujets adultes des enfants/adolescents et en différenciant les suivis de maladie de Crohn de ceux de rectocolite hémorragique ;
 - performances diagnostiques estimées en regroupant au moins trois essais à risque faible ou incertain de biais²⁴⁴ et ayant interprété le dosage de calprotectine selon un même seuil²⁴⁵.

Analyses secondaires

- **Analyses de sensibilité** incluant en plus des essais pris en compte en analyse principale ceux qui auront été jugés à risque élevé de biais.
- **Analyses en sous-groupe différenciant si possible²⁴⁶ et uniquement pour les analyses principales réalisées :**
 - i) *la technique de dosage de calprotectine utilisée²⁴⁷ ;*
 - ii) *le score d'activité endoscopique utilisé ;*
 - iii) *l'inclusion exclusive de formes cliniques actives ou en rémission de MICI.*
- **Méta-analyses secondaires et exploratoires** des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine estimées à partir d'essais²⁴⁸ à risque élevé de biais ayant interprété le dosage de calprotectine selon un seuil distinct de celui pris en compte en analyse principale.
- **Fréquence des échecs techniques** de dosage de calprotectine fécale et **fréquence des résultats de dosage** situés le cas échéant en « zone grise » d'interprétation.

²⁴⁴ Le risque de biais de chaque essai sélectionné est évalué de façon standardisée à partir du QUADAS 2 (annexe 6).

²⁴⁵ Démarche contrainte par l'absence de seuil consensuel de calprotectine à privilégier dans le contexte clinique de ce deuxième rapport ciblant le diagnostic de rechute de MICI (1).

²⁴⁶ Sous réserve de disposer de plus de trois essais par sous-groupe envisagé.

²⁴⁷ *ELISA vs immunochromatographie vs détection en fluorescence.*

²⁴⁸ Sous réserve de disposer de plus de trois essais par seuil de dosage envisagé.

► Impact décisionnel du dosage de calprotectine (Qb) : critères définis lors de la phase de cadrage

Critères de sélection bibliographique

Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets présentant une suspicion clinique de rechute de MICI sans selles sanglantes associées (suspicion éventuellement émise à partir de la modification de scores cliniques conformes à ceux recommandés par les organismes professionnels).
Stratégie de référence	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiques actuelles de diagnostic recommandées par les organismes professionnels de gastro-entérologie (score clinique d'activité adapté à la MICI sous-jacente, couplé au dosage de protéine C réactive pour décider de la prescription d'endoscopie).
Stratégie calprotectine	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie de référence modifiée en complétant chaque dosage négatif de protéine C réactive par celui de la concentration fécale en calprotectine (prélèvement fécal unique dosé au maximum sous 7 jours et interprété selon un seuil prévu au protocole).
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>À 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 ».

Critères d'évaluation

Critères Qb	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison* de la proportion d'endoscopies digestives prescrites en contexte de poussée fonctionnelle selon la stratégie diagnostique mise en œuvre. • Comparaison* des proportions de sujets testés ayant fait l'objet d'effets indésirables graves. • Taux d'observance du dosage de calprotectine fécal prescrit (à défaut mesure d'acceptabilité).
--------------------	---

* : 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)

Tableau 7. Essais diagnostiques adultes inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport.

			Lin et al.	Mosli et al.	Rokkas et al.	Simon et al.
			(43)	(33)	(44)	(45)
			12/2013*	11/2014*	12/2017*	11/2016*
D'Inca <i>et al.</i>	2007	(149)	✘	✔	✘	✘
Langhorst <i>et al.</i>	2008	(58)	✔	✔	✔	✘
Shastri <i>et al.</i>	2008	(150)	✘	✔	✘	✘
Sipponen <i>et al.</i>	2008	(151)	✔	✔	✔	✘
Vieira <i>et al.</i>	2009	(152)	✔	✘	✔	✘
Schoepfer <i>et al.</i>	2009	(153)	✔	✔	✔	✘
Schoepfer <i>et al.</i>	2010	(154)	✔	✔	✔	✘
Jensen <i>et al.</i>	2011	(155)	✘	✘	✘	✔
Af Björkesten <i>et al.</i>	2012	(156)	✔	✔	✔	✔
D'Haens <i>et al.</i>	2012	(59)	✔	✔	✔	✘
Önal <i>et al.</i>	2012	(157)	✔	✔	✔	✘
Faubion <i>et al.</i>	2013	(55)	✘	✘	✘	✔
Lobaton <i>et al.</i>	2013	(158)	✔	✔	✔	✘
Lobaton <i>et al.</i>	2013	(159)	✔	✔	✔	✔
Nancey <i>et al.</i>	2013	(51)	✔	✔	✔	✘
Primas <i>et al.</i>	2013	(48)	✘	✔	✘	✘
Schoepfer <i>et al.</i>	2013	(56)	✔	✔	✔	✘
Yamamoto <i>et al.</i>	2013	(49)	✔	✔	✔	✘
Mooiweer <i>et al.</i>	2014	(160)	✘	✘	✔	✘
Naismith <i>et al.</i>	2014	(46)	✘	✘	✔	✘
Boschetti <i>et al.</i>	2015	(50)	✘	✘	✔	✘
Falvey <i>et al.</i>	2015	(161)	✘	✘	✔	✘
Gecse <i>et al.</i>	2015	(162)	✘	✘	✘	✔
Goutorbe <i>et al.</i>	2015	(52)	✘	✘	✔	✔
Hosseini <i>et al.</i>	2015	(47)	✘	✘	✔	✘




			Lin et al.	Mosli et al.	Rokkas et al.	Simon et al.
			(43)	(33)	(44)	(45)
			12/2013*	11/2014*	12/2017*	11/2016*
Kristensen <i>et al.</i>	2015	(163)	✘	✘	✔	✘
Kwapisz <i>et al.</i>	2015	(164)	✘	✘	✔	✘
Zittan <i>et al.</i>	2015	(165)	✘	✘	✘	✔
Buisson <i>et al.</i>	2016	(54)	✘	✘	✔	✘
Inokuchi <i>et al.</i>	2016	(66)	✘	✘	✔	✘
Moniuszko <i>et al.</i>	2016	(166)	✘	✘	✘	✔
Bodelier <i>et al.</i>	2017	(67)	✘	✘	✔	✘
Chen <i>et al.</i>	2017	(68)	✘	✘	✔	✘

* : fin de période de recherche bibliographique

Tableau 8. Risque de biais associés aux essais diagnostiques adultes inclus dans les méta-analyses publiées en date de ce rapport.

			Lin et al.	Mosli et al.	Rokkas et al.	Simon et al.
			(43)	(33)	(44)	(45)
D'Inca <i>et al.</i>	2007	(149)	-	?	-	-
Langhorst <i>et al.</i>	2008	(58)	?	✘	nr	-
Shastril <i>et al.</i>	2008	(150)	-	✘	-	-
Sipponen <i>et al.</i>	2008	(151)	✘	?	nr	-
Vieira <i>et al.</i>	2009	(152)	?	-	nr	-
Schoepfer <i>et al.</i>	2009	(153)	✘	✘	nr	-
Schoepfer <i>et al.</i>	2010	(154)	✘	✘	nr	-
Jensen <i>et al.</i>	2011	(155)	-	-	-	✘
Af Björkesten <i>et al.</i>	2012	(156)	✘	?	nr	✓
D'Haens <i>et al.</i>	2012	(59)	?	✓	nr	-
Önal <i>et al.</i>	2012	(157)	✘	✘	nr	-
Faubion <i>et al.</i>	2013	(55)	-	-	-	?
Lobaton <i>et al.</i>	2013	(158)	✘	?	nr	-
Lobaton <i>et al.</i>	2013	(159)	?	?	nr	✘
Nancey <i>et al.</i>	2013	(51)	✘	✓	nr	-
Primas <i>et al.</i>	2013	(48)	-	✘	-	-
Schoepfer <i>et al.</i>	2013	(56)	✘	✘	nr	-
Yamamoto <i>et al.</i>	2013	(49)	?	?	nr	-
Mooiweer <i>et al.</i>	2014	(160)	-	-	nr	-
Naismith <i>et al.</i>	2014	(46)	-	-	nr	-
Boschetti <i>et al.</i>	2015	(50)	-	-	nr	-
Falvey <i>et al.</i>	2015	(161)	-	-	nr	-
Gecse <i>et al.</i>	2015	(162)	-	-	-	✘
Goutorbe <i>et al.</i>	2015	(52)	-	-	nr	✓
Hosseini <i>et al.</i>	2015	(47)	-	-	nr	-
Kristensen <i>et al.</i>	2015	(163)	-	-	nr	-

			Lin et al.	Mosli et al.	Rokkas et al.	Simon et al.
			(43)	(33)	(44)	(45)
Kwapisz <i>et al.</i>	2015	(164)	-	-	nr	-
Zittan <i>et al.</i>	2015	(165)	-	-	-	?
Buisson <i>et al.</i>	2016	(54)	-	-	nr	-
Inokuchi <i>et al.</i>	2016	(66)	-	-	nr	-
Moniuszko <i>et al.</i>	2016	(166)	-	-	-	?
Bodelier <i>et al.</i>	2017	(67)	-	-	nr	-
Chen <i>et al.</i>	2017	(68)	-	-	nr	-

 : risque faible de biais /
  : risque élevé de biais /
  : risque incertain de biais (le niveau de risque de biais retenu correspond au risque de biais le plus élevé défini pour l'un des items du QUADAS-2 appliqué)

nr : niveau de risque de biais non renseigné

► **Estimation des performances de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI : liste des essais non sélectionnés après lecture *in extenso***

1. **Karling et al. (2019) (167)** : *essai rétrospectif avec reconstitution a posteriori du statut clinique des sujets retenus ; essai rapportant les résultats de dosages d'environ 8 % de l'effectif initialement inclus ; seuil de dosage de calprotectine fixé a posteriori (186 µg/g).*
2. **Carlsen et al. (2019) (168)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
3. **Laserna-Mendieta et al. (2019) (169)** : *revue narrative ne faisant état d'aucune nouvelle donnée originale.*
4. **Lerchova et al. (2019) (170)** : *essai ayant répété le dosage de calprotectine chez près de 15 % des sujets inclus.*
5. **Sonoyama et al. (2019) (171)** : *essai ayant répété le dosage de calprotectine chez près de 50 % des sujets inclus.*
6. **Amiriani et al. (2018) (172)** : *essai n'ayant pas conduit d'exploration endoscopique auprès des sujets inclus et n'estimant donc pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
7. **Balint et al. (2018) (173)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation uniquement rapportées).*
8. **Berry et al. (2018) (174)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (capacités de prédiction des rémissions cliniques uniquement analysées).*
9. **Carlsen et al. (2018) (175)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (l'activité de rectocolite hémorragique prise en compte amalgame l'activité endoscopique et histologique).*
10. **Ferreiro-Iglesias et al. (2018) (176)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (estimation de la capacité de ce marqueur à prédire la survenue de rechutes sous un délai de 4 mois ; dosages itératifs de calprotectine).*
11. **Fukunaga et al. (2018) (177)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
12. **Henriksen et al. (2018) (178)** : *dosage de calprotectine non réalisé chez près de 40 % des sujets inclus ; essai ne présentant aucune performance diagnostique de calprotectine ; exploration endoscopique non réalisée pour un peu plus de 25 % des sujets cibles (cf. « table 1 » associée à cette publication).*
13. **Jha et al. (2018) (179)** : *essai amalgamant des sujets présentant une MICI connue avec des sujets nouvellement diagnostiqués (42 %) ; essai ayant amalgamé les sujets adultes et pédiatriques sans présenter les résultats séparément ni préciser la proportion de chacune de ces populations.*
14. **Kammerlander et al. (2018) (180)** : *sujets inclus non soumis à une exploration endoscopique ; essai n'estimant par conséquent pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
15. **Kim et al. (2018) (181)** : *essai rétrospectif n'ayant inclus que près de 40 % des sujets recensés ; près de 35 % de cet effectif partiel n'a pas fait l'objet d'un dosage de calprotectine dans un délai suffisamment proche de l'exploration endoscopique.*
16. **Lee et al. (2018) (182)** : *essai ayant conduit une exploration endoscopique uniquement chez un tiers des sujets inclus.*
17. **Lopes et al. (2018) (183)** : *le niveau d'activité endoscopique des sujets était connu avant inclusion ; inclusion effectuée au moment du diagnostic initial de MICI ; dosages de calprotectine dupliqués.*
18. **Mak et al. (2018) (184)** : *essai rétrospectif ; activité endoscopique définie a posteriori à partir de compte-rendus et de clichés photographiques joints au dossier.*
19. **Melmed et al. (2018) (185)** : *essai ayant répété l'exploration endoscopique chez les trois quarts des sujets inclus ; essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
20. **Morris et al. (2018) (186)** : *essai n'estimant pas les capacités propres du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (intérêt de calprotectine pris en compte dans un modèle exploratoire construit a posteriori).*

21. **Mumolo et al. (2018) (186)** : revue narrative ne présentant pas d'estimations diagnostiques originales et ne mentionnant aucune recherche bibliographique systématique.
22. **Nakamura et al. (2018) (187)** : essai n'ayant pas conduit d'exploration endoscopique chez une majorité des sujets présentant une maladie de Crohn (absence non justifiée) ; essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de rectocolite hémorragique (estimations effectuées entre chaque classe d'activité endoscopique et non entre les sujets « inactifs » et ceux jugés « actifs » à l'issue de l'endoscopie).
23. **Shimoyama et al. (2018) (188)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai estimant la capacité d'un dosage préthérapeutique à prédire l'évolution endoscopique à l'issue du traitement).
24. **Urushikubo et al. (2018) (189)** : essai rétrospectif ayant soumis moins de 40 % de l'effectif inclus à une endoscopie et à un dosage de calprotectine ; dosage de calprotectine et exploration endoscopique potentiellement séparés par un délai de deux mois.
25. **Walsh et al. (2018) (190)** : essai n'ayant pas associé près de 30 % des sujets inclus à un dosage de calprotectine (absence non justifiée) ; dosage de calprotectine répété en médiane quatre fois (1 à 7 dosages par sujet) ; essai ayant exclu tous les sujets associés à un score UCEIS de 2 ou 3 soit près du quart des sujets considérés.
26. **Weinstein-Nakar et al. (2018) (191)** : analyse rétrospective d'une part des sujets pédiatriques inclus dans un essai prospectif d'imagerie (151 sujets sur 243 inclus pris en compte) ; essai ayant amalgamé des MICI nouvellement diagnostiquées et celles suivies et traitées (au final, ¼ à 1/3 des sujets ne recevaient aucun traitement lors du dosage de calprotectine).
27. **Zittan et al. (2018) (192)** : republication d'un essai antérieur (193) ; essai ayant inclus 14 sujets supplémentaires présentant une forme iléale isolée de maladie de Crohn ; près de 30 % de ces sujets n'ont pas fait l'objet d'une exploration endoscopique ; leur niveau d'activité amalgamait en outre les résultats d'observations endoscopiques et ceux d'explorations par IRM (activité mixte).
28. **Arai et al. (2017) (194)** : essai ayant répété l'exploration endoscopique chez 38 % des sujets pris en compte ; dosage de calprotectine répété chez 23 % des sujets inclus.
29. **Balint et al. (2017) (195)** : essai n'ayant pas soumis les sujets inclus à une exploration endoscopique.
30. **Budzynska et al. (2017) (196)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
31. **Colombel et al. (2017) (197)** : analyse rétrospective n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de rectocolite hémorragique.
32. **Dai et al. (2017) (198)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
33. **Fluxa et al. (2017) (199)** : essai ayant procédé à une analyse rétrospective de cas pour lesquels le dosage de calprotectine n'était disponible à moins d'un mois de l'exploration endoscopique que chez la moitié des sujets inclus ; technique de dosage de calprotectine non définie ; répétition de l'exploration endoscopique chez plus de 10 % des sujets.
34. **Frin et al. (2017) (200)** : essai thérapeutique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
35. **Giugliano et al. (2017) (201)** : essai thérapeutique pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation uniquement rapportées).
36. **Hiraoka et al. (2017) (202)** : essai ayant dupliqué voire triplé les explorations endoscopiques et les dosages fécaux chez les patients inclus ; essai estimant la valeur prédictive de l'évolution de dosages consécutifs de calprotectine et non à sa valeur diagnostique ponctuelle.
37. **Hoekman et al. (2017) (14)** : essai rétrospectif ; exclusion non justifiée et a posteriori des sujets dont le dosage de calprotectine a été prescrit en raison de symptômes digestifs (soit 36 % de l'effectif reconstitué) ; aucune exploration endoscopique n'a été menée.
38. **Julsgaard et al. (2017) (203)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
39. **Kawashima et al. (2017) (204)** : essai ayant répété l'exploration endoscopique deux à trois fois chez 30 % des sujets pris en compte.
40. **Kittanakom et al. (2017) (205)** : essai pédiatrique rétrospectif ayant inclus moins de la moitié des sujets ciblés ; essai n'ayant pas standardisé la définition des formes actives endoscopiques ce jugement ayant été soumis à l'appréciation libre des endoscopistes impliqués.

41. **Kolho et al. (2017) (206)** : *essai sans exploration endoscopique associée ; essai n'estimant par conséquent pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
42. **Kostas et al. (2017) (207)** : *essai rétrospectif n'ayant considéré que la moitié des dosages de calprotectine recensés sur la période d'intérêt ; explorations endoscopiques conduites chez la moitié de l'effectif de dosages de calprotectine recensés par les auteurs.*
43. **Lee et al. (2017) (208)** : *essai rétrospectif dans lequel le délai séparant le dosage de calprotectine de l'exploration endoscopique variait jusqu'à potentiellement 4 mois (limites soulignées par les auteurs).*
44. **Moniuszko et al. (2017) (166)** : *essai ayant exclu a posteriori et sans le justifier 26,5 % des sujets inclus.*
45. **Minar et al. (2017) (209)** : *dosage de calprotectine non prescrit chez 25 % des sujets présentant une maladie de Crohn ; délai de plus d'un mois admis entre l'éventuel dosage de calprotectine et la conduite de l'exploration endoscopique ; performances diagnostiques de calprotectine exprimées en amalgamant une majorité de sujets présentant une maladie de Crohn nouvellement diagnostiquée avec des sujets suivis et traités pour une maladie de Crohn antérieurement diagnostiquée (mélange in fine de contextes de diagnostic initial et de suivi).*
46. **Patel et al. (2017) (210)** : *essai rétrospectif ayant toléré un délai dépassant un mois entre le dosage de calprotectine fécale et l'exploration endoscopique ; trousse de dosage de calprotectine utilisée non précisée.*
47. **Puolanne et al. (2017) (211)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; définition rétrospective du niveau d'activité endoscopique.*
48. **Roblin et al. (2017) (212)** : *essai thérapeutique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
49. **Thorsvik et al. (2017) (213)** : *plus de 20 % des sujets inclus n'ont pas fait l'objet de dosage de calprotectine (motifs de données manquantes non stipulés).*
50. **Basirat et al. (2016) (214)** : *modalités de prélèvement fécal, technique et seuil de dosage de calprotectine non stipulés ; seuil d'activité d'endoscopie pris en compte incomplètement défini ; performances diagnostiques de calprotectine estimées par segment colique et non par patient présentant une maladie de Crohn ; données publiées ne décrivant qu'une partie des performances de calprotectine et ne permettant pas de reconstituer le tableau de contingence permettant d'estimer sa capacité à distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
51. **Delefortrie et al. (2016) (215)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes actives et inactives de MICI (les résultats présentés correspondent à la capacité de prédiction de rechute sur toute la période de suivi) ; absence de définition des critères utilisés pour affirmer le caractère actif de la maladie de Crohn.*
52. **Diederer et al. (2016) (17)** : *essai ne présentant aucune performance diagnostique de calprotectine (analyses de corrélation uniquement rapportées).*
53. **Dolinsek et al. (2016) (216)** : *essai pédiatrique rétrospectif n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.*
54. **Ferreiro-Iglesias et al. (2016) (217)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (estimation de la capacité de ce marqueur à prédire la survenue de rechutes sous un délai de 2mois).*
55. **Jonefjäll et al. (2016) (218)** : *essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine.*
56. **Kanmura et al. (2016) (219)** : *essai ayant exclu sans justification plus du tiers des sujets inclus.*
57. **Kawashima et al. (2016) (220)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de rectocolite hémorragique.*
58. **Langhorst et al. (2016) (221)** : *analyse rétrospective d'un essai thérapeutique ; exploration endoscopique répétée chez près de 90 % des sujets.*
59. **Li et al. (2016) (222)** : *essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (expression des performances de ce marqueur en fonction d'une activité globale clinique et endoscopique amalgamée).*
60. **Lundgren et al. (2016) (223)** : *essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine.*

61. **Lykowska-Szuber et al. (2016) (224)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation et distribution de concentrations uniquement présentées).
62. **Magro et al. (2016) (225)** : essai thérapeutique en ouvert ayant répété le dosage de calprotectine chez plus de 10 % des sujets inclus (n=20, 3 dosages/sujet inclus).
63. **Pieczarkowski et al. (2016) (226)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;
64. **Quigley et al. (2016) (12)** : revue générale ne présentant pas de données originales portant sur les performances diagnostiques du dosage de calprotectine fécale.
65. **Sandborn et al. (2016) (227)** : analyse rétrospective d'un essai thérapeutique ; dosage de calprotectine répété à quatre reprises chez chaque sujet.
66. **Palone et al. (2016) (228)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
67. **Puolanne et al. (2016) (229)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (les performances publiées ciblent uniquement la présence d'une inflammation histologique).
68. **Theede et al. (2016) (230)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (estimation des capacités de ce marqueur pour prédire la survenue d'une rechute à 6 voire 12 mois ; estimation en parallèle de ses performances pour identifier la présence d'une inflammation histologique).
69. **Wright et al. (2016) (231)** : essai exclusivement conduit dans un contexte de suivi postopératoire de maladie de Crohn ; essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
70. **Zittan et al. (2016) (193)** : essai ayant écarté plus de 20 % des sujets inclus (cf. effectifs mentionnés dans la légende de la figure 2 publiée) ; essai rapportant des estimations diagnostiques contradictoires ; essai n'ayant pas été inclus dans les méta-analyses antérieures.
71. **Boschetti et al. (2015) (50)** : essai ayant exclusivement inclus des sujets en contexte postopératoire de maladie de Crohn.
72. **Burri et al. (2015) (232)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (concentrations médianes de calprotectine uniquement rapportées).
73. **Falvey et al. (2015) (161)** : essai ayant dupliqué tous les dosages de calprotectine ; essai ayant inclus plus de 10 % de sujets au moment du diagnostic initial de MICI ; essai ayant exclu sans justification plus de 20 % des sujets consentants ayant fait l'objet d'une coloscopie complète.
74. **Gecse et al. (2015) (162)** : essai rétrospectif n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation et distribution de concentrations de calprotectine uniquement présentées et discutées).
75. **Hosseini et al. (2015) (47)** : sujets inclus non soumis à une exploration endoscopique ; capacités diagnostiques de calprotectine exprimées pour prédire la survenue a posteriori d'une rémission clinique durant le suivi et non pour diagnostiquer la présence d'une forme endoscopique active ou inactive de MICI au moment du prélèvement fécal (essai hors champ clinique d'évaluation).
76. **Klimczak et al. (2015) (233)** : essai n'ayant pas procédé à un dosage de calprotectine auprès des sujets inclus.
77. **Krzesiek et al. (2015) (234)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;
78. **Kristensen et al. (2015) (163)** : un peu plus d'un quart de l'effectif a été inclus en connaissant leur niveau d'activité endoscopique ou a été inclus au moment de leur diagnostic initial de MICI.
79. **Kwapisz et al. (2015) (164)** : essai ayant mélangé à parts égales des sujets suivis pour MICI avec des sujets présentant des symptômes digestifs d'origine inconnue (les sujets présentant une MICI nouvellement diagnostiquées impliquaient au final près de 21 % des MICI actives prises en compte dans les estimations de sensibilité de calprotectine) ; critères endoscopiques utilisés pour affirmer la présence d'une forme active de MICI non explicités (critères ne semblant pas avoir été formalisés bien que 10 endoscopistes aient été impliqués) ; données publiées ne permettant pas de reconstituer les tableaux de contingence décrivant les performances diagnostiques de calprotectine pour identifier les formes actives de MICI.

80. **Lin et al. (2015) (235)** : essai tolérant un délai de 3 mois entre le dosage de calprotectine et l'exploration endoscopique (délai moyen rapporté supérieur à un mois) ; essai n'ayant pas publié les données nécessaires pour définir le tableau de contingence estimant les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
81. **Lobaton et al. (2015) (236)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation présentées).
82. **Roszak et al. (2015) (237)** : essai pédiatrique n'ayant pas conduit d'exploration endoscopique chez les sujets inclus.
83. **Stawczyk-Eder et al. (2015) (238)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation publiées).
84. **Taghvaei et al. (2015) (239)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour différencier les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai ne présentant que des analyses de corrélations et des distributions de concentration de calprotectine).
85. **Takashima et al. (2015) (240)** : essai ayant dupliqué le dosage de calprotectine chez plus de 10 % des sujets inclus.
86. **Tursi et al. (2015) (241)** : essai thérapeutique ayant répété le dosage de calprotectine tous les deux mois du suivi (proportion effective de sujets contrôlés variable selon la visite considérée) ; performances diagnostiques de calprotectine estimées au final en amalgamant ces mesures répétées.
87. **Yamamoto et al. (2015) (242)** : essai ayant dupliqué le dosage de calprotectine chez plus de 10 % des sujets inclus (essai thérapeutique ayant répété le dosage de calprotectine toutes les 8 semaines du suivi (maximum : 40 semaines)).
88. **Eder et al. (2014) (243)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
89. **Inoue et al. (2014) (130)** : dosage de calprotectine répété 2 à 3 fois chez chaque sujet inclus ; exploration endoscopique dupliqué chez une majorité des sujets.
90. **Mooiweer et al. (2014) (160)** : essai n'ayant pas inclus ces sujets dans le cadre d'un suivi d'activité endoscopique de MICI.
91. **Mooiweer et al. (2014) (244)** : republication d'un essai antérieur (160).
92. **Naismith et al. (2014) (46)** : sujets inclus non soumis à une exploration endoscopique ; estimation uniquement des capacités du dosage de calprotectine à prédire la survenue d'une rechute clinique sous 12 mois.
93. **Voiosu et al. (2014) (245)** : essai ayant exclu près de 40 % des sujets à l'inclusion ; délai séparant l'exploration endoscopique du dosage de calprotectine non défini.
94. **Wright et al. (2014) (246)** : revue narrative ne présentant pas d'estimations diagnostiques originales, dont la recherche bibliographique est caduque (09/2013) et n'ayant pas explicité ses critères de sélection.
95. **Annahazi et al. (2013) (247)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai rapportant une analyse de corrélation avec un autre marqueur fécal).
96. **Berrill et al. (2013) (11)** : essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine ; aucune exploration endoscopique n'a été menée pour affirmer la rémission ou l'activité de MICI ; un peu plus du tiers des sujets inclus ne se sont pas soumis au prélèvement fécal en vue de doser la concentration fécale en calprotectine.
97. **Jelsness-Jorgensen et al. (2013) (16)** : essai ne présentant aucune performance diagnostique de calprotectine ; aucune exploration endoscopique n'a été menée pour affirmer la rémission ou l'activité de MICI.
98. **Jonefjäll et al. (2013) (15)** : essai n'estimant pas les performances diagnostiques du dosage de calprotectine ; délai excessif (jusqu'à 3 mois) séparant la définition de rémission de rectocolite hémorragique et le dosage de calprotectine.
99. **Kostakis et al. (2013) (248)** : revue narrative ne présentant pas d'estimations diagnostiques originales et dont la recherche bibliographique est caduque (10/2011).
100. **Lobaton et al. (2013) (158)** : essai ayant dupliqué le dosage de calprotectine chez plus de 15 % des sujets inclus.
101. **Lobaton et al. (2013) (159)** : essai ayant exclu plus de 20 % des sujets inclus.
102. **Montalto et al. (2013) (249)** : revue narrative ne présentant pas d'estimations diagnostiques originales et dont la recherche bibliographique est caduque (12/2011).

103. **Nogueira et al. (2013) (250)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation présentées).
104. **Primas et al. (2013) (48)** : essai conduit exclusivement en contexte postopératoire.
105. **Yamamoto et al. (2013) (49)** : sujets (n=20) exclusivement inclus en contexte de suivi de résection iléocolique (contexte hors champ d'évaluation (risque de biais de spectre)) ; performances de calprotectine exprimées pour diagnostiquer les récives et non les rechutes endoscopiques de maladie de Crohn.
106. **Zamani et al. (2013) (251)** : essai dont le caractère prospectif n'est pas précisé ; essai ayant exprimé ses estimations diagnostiques en fonction d'un seuil exprimé selon une unité désormais non usitée (ng/mL) sans possibilité de conversion (facteur de dilution éventuelle non stipulé) .
107. **Zimmerman et al. (2013) (10)** : essai pédiatrique évoquant la concomitance de troubles fonctionnels lors de MICI mais n'ayant conduit ni endoscopie ni dosage de calprotectine fécale chez les sujets inclus.
108. **Af Björkesten et al. (2012) (156)** : analyse post-hoc et en sous-groupe d'un essai thérapeutique ; dosages de calprotectine et endoscopies non concomitants et non systématiquement associés (210 examens endoscopiques réalisés vs 126 dosages de calprotectine pris en compte, un problème d'acceptabilité de prélèvement fécal étant en cause selon les auteurs) ; performances diagnostiques de calprotectine exprimées en ayant comptabilisé plusieurs fois les sujets inclus (126 dosages pris en compte pour 64 sujets inclus) ; plus de la moitié des sujets ont été inclus dans un contexte de resection digestive (contexte postopératoire hors champ d'évaluation exposant à un risque de biais de spectre ; limite d'essai directement soulignée par les auteurs).
109. **De Vos et al. (2012) (252)** : essai ayant procédé à un dosage fécal hebdomadaire de calprotectine pendant 10 semaines de traitement par anti-TNF α ; essai n'estimant pas les sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai estimant ces paramètres pour prédire la survenue d'une rémission endoscopique à 10 semaines à partir d'un dosage de calprotectine réalisé la deuxième semaine de traitement par anti-TNF α).
110. **Dranga et al. (2012) (253)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (analyses de corrélation présentées).
111. **Komraus et al. (2012) (254)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
112. **Önal et al. (2012) (157)** : essai ayant défini le niveau d'activité clinico-endoscopique des sujets et non leur niveau d'activité endoscopique ; seuil d'activité endoscopique pris en compte dans cette définition globale non mentionné ; processus de sélection des sujets non décrit (caractère prospectif d'essai non stipulé) ; délai séparant le dosage de calprotectine de l'endoscopie non indiqué.
113. **Shaoul et al. (2012) (255)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
114. **Aomatsu et al. (2011) (256)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (les performances publiées sont celles de la chitinase 3-like-1).
115. **Aomatsu et al. (2011) (257)** : contexte clinique d'inclusion non explicité ; dosages multiples de calprotectine par sujet sans explication associée (195 prélèvements fécaux réalisés auprès de 35 sujets pédiatriques) ; essai n'estimant pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai rapportant des corrélations et des concentrations médianes de calprotectine selon l'activité endoscopique observée) ;
116. **Jensen et al. (2011) (155)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (sujets inclus au moment du diagnostic initial de MICI).
117. **Keohane et al. (2010) (258)** : essai évoquant la concomitance de troubles fonctionnels lors de MICI mais n'ayant conduit aucune endoscopie pour classer des dosages de calprotectine fécale réalisés chez les sujets inclus.
118. **Lemann et al. (2010)** : analyse rétrospective de l'essai thérapeutique STORI publiée sous la forme d'un résumé de présentation en congrès ; plus d'un quart des sujets inclus n'ont pas fait l'objet de dosage de calprotectine.
119. **Schoepfer et al. (2010) (154)** : essai ayant dupliqué le dosage de calprotectine chez plus de 10 % des sujets inclus.
120. **Schoepfer et al. (2009) (153)** : essai ayant dupliqué le dosage de calprotectine chez plus de 15 % des sujets inclus.

121. **Vieira et al. (2009) (152)** : essai ne précisant pas le seuil pris en compte pour affirmer la présence d'une activité endoscopique inflammatoire chez les sujets présentant une rectocolite hémorragique ; essai ne présentant pas le tableau de contingence d'estimation des performances diagnostiques de calprotectine et ne présentant pas non plus les données nécessaires à sa reconstitution (proportion de sujets associés à une activité endoscopique inflammatoire non stipulée).
122. **Canani et al. (2008) (259)** : essai n'estimant pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (classement des sujets pédiatriques effectués selon un critère histologique d'inflammation).
123. **Jones et al. (2008) (260)** : essai n'estimant pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
124. **Sipponen et al. (2008) (261)** : analyse en sous-groupe d'un essai publié en parallèle par les mêmes auteurs (151) ; performances diagnostiques de calprotectine exprimées en comptabilisant deux fois chacun des quinze sujets analysés (prélèvement fécal réalisé lors des endoscopies pré- et post-traitement).
125. **Sipponen et al. (2008) (151)** : performances de calprotectine exprimées en ayant comptabilisé plusieurs fois près du tiers de l'effectif inclus (32 % des sujets ont eu 2 à 3 dosages de calprotectine).
126. **Sipponen et al. (2008) (262)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (étude de corrélation).
127. **Shastri et al. (2008) (150)** : essai présenté sous forme d'un résumé incomplet, non pris en compte par une majorité des méta-analyses publiées en date de ce rapport ; contexte clinique d'inclusion non explicité ; résumé ne stipulant pas les modalités de définition de l'activité clinique et endoscopique des MICI incluses ; seuil de calprotectine pris en compte exprimé selon une unité désormais non usitée ($\mu\text{g/mL}$) sans possibilité de conversion ; essai ne précisant pas la signification médicale des performances diagnostiques rapportées (activité clinique ? endoscopique ? clinique et endoscopique ?).
128. **Xiang et al. (2008) (263)** : essai n'ayant pas conduit d'exploration endoscopique chez les sujets inclus ; les performances diagnostiques de calprotectine ont par conséquent été estimées pour différencier les niveaux d'activité clinique de MICI (et non les niveaux d'activité endoscopique).
129. **Denis et al. (2007) (264)** : essai n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
130. **Desai et al. (2007) (265)** : revue narrative ne présentant pas d'estimations diagnostiques originales, dont la recherche bibliographique est caduque (2006) et n'ayant pas explicité ses critères de sélection.
131. **D'Inca et al. (2007) (149)** : caractère prospectif ou rétrospectif d'essai non précisé ; observations endoscopiques associées à quatre « grades » sans que ne soit stipulé le grade à partir duquel la MICI était considérée comme active (les auteurs n'ont pas appliqué de score endoscopique usuel) ; estimations diagnostiques publiées en contexte de maladie de Crohn erronées sans possibilité de correction (87 % des sujets présentant une maladie de Crohn actives sont décrits comme « positifs » au dosage de calprotectine alors que les auteurs lui associent une sensibilité uniquement de 81 % ; 3 sujets sur 5 (60%) présentant une forme inactive de maladie de Crohn sont dits « négatifs » au dosage de calprotectine alors que les auteurs lui associent une spécificité de 80 %).
132. **Fagerberg et al. (2007) (266)** : essai estimant les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes histologiques actives et inactives de MICI (distinction à l'échelle endoscopique non présentée).
133. **Leach et al. (2007) (267)** : publication n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
134. **De Jong et al. (2006) (268)** : sujets inclus n'ayant pas fait l'objet d'exploration endoscopique durant la conduite d'essai ; publication n'estimant pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI.
135. **Kolho et al. (2006) (269)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (essai ayant amalgamé des sujets avec et sans MICI) ;
136. **Bremner et al. (2005) (270)** : essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;
137. **Langhorst et al. (2005) (271)** : sujets inclus n'ayant pas fait l'objet d'exploration endoscopique durant la conduite d'essai ; publication n'estimant donc pas les capacités de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;
138. **Roseth et al. (2004) (272)** : essai ne présentant pas de performances diagnostiques de calprotectine (sujets inclus sous condition de normalité de ce marqueur).

139. **Carrocio et al. (2003) (273)** : *essai mixte (sujets adultes et pédiatriques) n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (sujets avec et sans MICI inclus) ;*
140. **Olafsdottir et al. (2002) (274)** : *essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;*
141. **Bunn et al. (2001) (275)** : *essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ;*
142. **Bunn et al. (2001) (276)** : *essai pédiatrique n'estimant pas les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (modifications histologiques prises en compte pour estimer les performances diagnostiques de calprotectine).*

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 grille²⁴⁹ du QUADAS 2 aux spécificités de l'évaluation du dosage de calprotectine (tableau 9) (41). Les risques de biais associés à chacun des questionnements prévus par cette grille ont ainsi été qualifiés de faibles, incertains ou élevés et, au final, 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 biais²⁵⁰ (tableau 10).

Tableau 9. Adaptation des *items* du QUADAS 2 à l'évaluation du dosage de calprotectine fécale conduit dans un contexte de suivi endoscopique de MICI.

DOMAINE 1 : PROCEDURE DE SELECTION DES PATIENTS	
<p>Les sujets répondant aux critères de sélection ont-ils été inclus de façon consécutive ou aléatoire ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ce risque a été jugé <u>faible</u> en cas d'inclusion de sujets consécutifs répondant aux critères de sélection ou à défaut en cas de sélection aléatoire de sujets répondant à ces critères ; - ce risque a été jugé <u>incertain</u> en cas de formulation imprécise ; - ce risque a été jugé <u>élevé</u> en cas de sélection non aléatoire de sujets répondant aux critères de sélection prévus (exclusion secondaire et systématique de certains profils de sujets ; ...).
<p>Le processus de sélection mis en œuvre a-t-il conduit à écarter des sujets consentants et éligibles ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ce risque a été jugé <u>faible</u> en cas de non inclusion de moins de 10 % des sujets éligibles et consentants ; - ce risque a été jugé <u>incertain</u> en cas de formulation imprécise voire en l'absence de description du processus d'inclusion (ni diagramme, ni texte précisant la proportion de sujets éligibles inclus) ; - ce risque a été jugé <u>élevé</u> en cas de non-inclusion de 10 à 20 % des sujets éligibles et consentants (exclusion au-delà, cf. annexes 4 et 5).
<p>Le niveau d'activité endoscopique des sujets était-il inconnu à l'inclusion ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ce risque a été jugé <u>faible</u> en cas d'inclusion de sujets dont le niveau d'activité endoscopique était inconnu ; - ce risque a été jugé <u>incertain</u> en cas de formulation imprécise ; - ce risque a été jugé <u>élevé</u> en cas de sélection de sujets dont le niveau d'activité endoscopique était connu avant inclusion ; pour rappel, cette circonstance constituait alors un motif d'exclusion d'essai (cf. critères de sélection en annexe 4).
DOMAINE 2 : DOSAGE DE CALPROTECTINE FECALE (TEST INDEX)	
<p>Les performances diagnostiques de calprotectine ont-elles été estimées selon un seuil de positivité indépendant des dosages observés (essai de validation) ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ce risque a été jugé <u>faible</u> en cas d'application d'un seuil de positivité indépendant des dosages observés (seuil décrit dans la méthode d'essai ou justifié à partir de critères externes) ; - ce risque a été jugé <u>incertain</u> en cas de formulation imprécise ; - ce risque a été jugé <u>élevé</u> en cas de seuil choisi à partir des résultats observés afin d'optimiser l'estimation des performances de calprotectine ou en cas d'utilisation de plusieurs seuils non hiérarchisés.

²⁴⁹ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

²⁵⁰ La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

Le dosage de calprotectine fécale a-t-il été interprété en insu du résultat d'exploration endoscopique ?

- ce risque a été 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 a été jugé incertain ;
- en cas de dosage immunochromatographique non interprété par un lecteur automatisé et en l'absence d'insu explicite, ce risque a été jugé élevé.

DOMAINE 3 : EXPLORATIONS ENDOSCOPIQUES (TEST DE REFERENCE)

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

- ce risque a été jugé faible si le niveau d'activité endoscopique du sujet testé a été défini à partir d'une iléo-coloscopie lors de maladie de Crohn ou à partir d'une coloscopie lors de rectocolite hémorragique ;
- ce risque a été jugé incertain : en l'absence de précisions suffisantes, lors de recours limité à une rectosigmoïdoscopie en cas de rectocolite hémorragique ou lors de recours à une coloscopie sans exploration iléale lors de maladie de Crohn ;
- ce risque a été jugé élevé : en cas d'exploration limitée à une rectosigmoïdoscopie en cas de maladie de Crohn ou si, en présence d'observations endoscopiques équivoques, le niveau d'activité endoscopique a été *in fine* défini en tenant compte du résultat de calprotectine (biais d'incorporation).

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

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

DOMAINE 4 : PROCEDURE DE VERIFICATION DES DOSAGES DE CALPROTECTINE

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

- conformément au positionnement pris par les parties prenantes consultées lors du cadrage (1), ce risque a été jugé faible si un mois au plus sépare le dosage de calprotectine de l'exploration endoscopique mise en œuvre ;
- ce risque a été jugé incertain en l'absence de précisions suffisantes ;
- ce risque a été jugé élevé si plus d'un mois sépare le dosage de calprotectine de l'exploration endoscopique ; pour rappel, cette circonstance constituait alors un motif d'exclusion d'essai (cf. critères de sélection en annexe 4).

Des sujets inclus ont-ils été écartés des estimations de l'intérêt diagnostique de calprotectine ?

- ce risque a été jugé faible si moins de 10 % des sujets inclus ont été secondairement exclus des estimations diagnostiques ;
- ce risque a été jugé incertain si 10 à 20 % des sujets sélectionnés ont été exclus des estimations diagnostiques pour des motifs indépendants du dosage de calprotectine ;
- ce risque a été jugé élevé si 10 à 20 % des sujets sélectionnés ont été exclus pour des motifs inconnus ou l'ont été pour des motifs non indépendants du dosage de calprotectine ; pour rappel, les essais ayant écarté plus de 20 % des sujets inclus n'ont pas été sélectionnés (cf. critères de sélection en annexe 4).

► Analyse synthétique des risques de biais associés aux essais sélectionnés

Tableau 10. Évaluation des risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés et menés en population adulte (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 dosage de calprotectine fécale (test index)			risque de biais associé à l'exploration endoscopique (référence)			risque de biais associé à la procédure de vérification		
		faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé
Langhorst <i>et al.</i>	(58)		?						?			?	
D'Haens <i>et al.</i>	(59)		?			?			?		✓		
Faubion <i>et al.</i>	(55)		?			?			?				✗
Nancey <i>et al.</i>	(51)		?					✓					✗
Schoepfer <i>et al.</i>	(56)			✗		?		✓				?	
Schaffer <i>et al.</i>	(60)		?						?		✓		
Goutorbe <i>et al.</i>	(52)		?					✓					✗
Mankowska <i>et al.</i>	(61)		?						?			?	
Scaoili <i>et al.</i>	(62)		?					✓				?	
Theede <i>et al.</i>	(63)		?						?			?	
Yamaguchi <i>et al.</i>	(64)		?						?		✓		
Buisson <i>et al.</i>	(53, 54)		?		✓			✓				?	✗**
Dranga <i>et al.</i>	(65)		?						?			?	
Inokuchi <i>et al.</i>	(66)		?						?			?	

* : risque associé aux résultats de suivi de RCH / ** : risque associé aux résultats de suivi de maladie de Crohn.

Tableau 10 (suite). Évaluation des risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés et menés en population adulte (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 dosage de calprotectine fécale (test index)			risque de biais associé à l'exploration endoscopique (référence)			risque de biais associé à la procédure de vérification		
		faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé	faible	incertain	élevé
Bodelier <i>et al.</i>	(67)		?			?			?			?	
Chen <i>et al.</i>	(68)		?		✓				?			?	
Hassan <i>et al.</i>	(69)		?						?			?	
Jusué <i>et al.</i>	(70)		?						?				✗
Ma <i>et al.</i>	(71)		?			?		✓				?	
Magro <i>et al.</i>	(57)		?							✗		?	
Shi <i>et al.</i>	(72)		?					✓				?	
Vazquez <i>et al.</i>	(73)		?						?			?	
Iwamoto <i>et al.</i>	(74)		?					✓				?	
Mine <i>et al.</i>	(75)		?						?		✓		
Hiraoka <i>et al.</i>	(76)		?					✓			✓		
Hart <i>et al.</i>	(77)		?						?			?	

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

Tableau 11	Principales caractéristiques techniques des dosages de calprotectine mis en œuvre dans les essais identifiés
Tableau 12	Profil épidémio-clinique des sujets suivis pour une maladie de Crohn dans les essais méta-analysés dans ce rapport.
Tableau 13	Profil d'activité et de traitement des sujets suivis pour une maladie de Crohn dans les essais méta-analysés dans ce rapport.
Tableau 14	Profil épidémio-clinique des sujets suivis pour une rectocolite hémorragique dans les essais méta-analysés dans ce rapport.
Tableau 15	Profil d'activité et de traitement des sujets suivis pour une rectocolite hémorragique dans les essais méta-analysés dans ce rapport.
Tableau 16	Distribution des concentrations de calprotectine fécale mesurées dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

Tableau 11. Principales caractéristiques techniques des dosages de calprotectine mis en œuvre dans les essais identifiés.

		TECHNIQUE	TROUSSE		SEUIL(S) APPLIQUE(S)
			Firme	Nom	µg/g
Bodelier et al.	(67)	ELISA	nr	nr	250
Buisson et al.	(53, 54)	ELISA	Bühlmann®	Quantum Blue High Range®	250
Chen et al.	(68)	ELISA	Bühlmann®	nr	250
D'Haens et al.	(59)	ELISA	Calpro®	Phical®	250
Dranga et al.	(65)	Immunochromatographique	Sofar®	Cal Detect®	15
Faubion et al.	(55)	ELISA	Genova®	nr	100
Goutorbe et al.	(52)	ELISA	Bühlmann®	Quantum Blue High Range®	200-400
Hart et al.	(77)	ELISA	Bühlmann®	nr	170
Hassan et al.	(69)	ELISA	Bühlmann®	nr	58
Hiraoka et al.	(76)	ELISA	Immundiagnostik®	Phical®	184
Inokuchi et al.	(66)	ELISA	Immundiagnostik®	Phical®	180
Iwamoto et al.	(74)	Fluorescence	Thermo Fisher®	EliA Calprotectin 2®	92
Jusué et al.	(70)	ELISA	Bühlmann®	Quantum Blue Low Range®	50/54
		ELISA	Bühlmann®	Quantum Blue High Range®	102/122
Langhorst et al.	(58)	ELISA	Immundiagnostik®	nr	30 ?
Ma et al.	(71)	ELISA	Bühlmann®	nr	250
Magro et al.	(57)	ELISA	Bühlmann®	Quantum Blue®	50/100/150/200/250/300/350
		Fluorescence	Thermo Fisher®	EliA Calprotectin®	50/100/150/200/250/300/350
Mankowska et al.	(61)	ELISA	Calpro®	CalproLab®	79,5
Mine et al.	(75)	ELISA	Immundiagnostik®	nr	201
Nancey et al.	(51)	ELISA	Bühlmann®	nr	100 / 250
Scaoili et al.	(62)	ELISA	Eurospital®	Calprest®	110/170
Schaffer et al.	(60)	ELISA	R Biopharm®	Ridascreen®	250
Schoepfer et al.	(56)	ELISA	Calpro®	Phical®	50
Shi et al.	(72)	ELISA	Inova®	nr	155
Theede et al.	(63)	ELISA	Bühlmann®	nr	192
Vazquez et al.	(73)	ELISA	Calprest®	Eurospital®	71
Yamaguchi et al.	(64)	Fluorescence	Thermo Fisher®	EliA Calprotectin 2®	194/200

nr : critère non renseigné

Tableau 12. Profil épidémiologique des sujets suivis pour une maladie de Crohn dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

		PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE				CLASSIFICATION DE MONTREAL						
		effectif	âge		femmes	L1	L2	L3	L4	B1	B2	B3
		n=	médian	moyenne ± σ	%	%	%	%	%	%	%	
D'Haens et al.	(59)	87	38,00	-	52,00	32	32	36	nr	nr	nr	nr
Faubion et al.	(55)	151	38	-	52,3	-	-	-	-	-	-	-
Nancey et al.	(51)	78	-	41	68	19	15	66	-	-	-	-
Schaffer et al.	(60)	136	-	41,5 ± 15,4	51	13,2	41,9	44,9	0	83,8	11,1	2,9
Buisson et al.	(54)	54	-	33,6 ± 16,4	59,3	27,7	20,4	51,9	0	46,3	29,6	24,1
Bodelier et al.	(67)	50	39	-	64	-	-	-	-	-	-	-
Chen et al.	(68)	92	29,5	-	41	24	11	65	10	-	-	-
Jusué et al.	(70)	52	-	47	52	9,6	17,3	73,1	1,9	63,5	13,5	23
Ma et al.	(71)	40	41,1	-	57,5	50	17,5	32,5	-	-	-	-
Iwamoto et al.	(74)	69	31	-	19	57	1	42	-	-	-	-

σ : écart-type / L1 : localisation iléale de Crohn / L2 : localisation colique / L3 : localisation iléo-colique / L4 : localisation digestive supérieure / B1 : phénotype inflammatoire ni sténosant, ni fistulisant / B2 : phénotype sténosant / B3 : phénotype fistulisant.

Tableau 13. Profil d'activité et de traitement des sujets suivis pour une maladie de Crohn dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

		ACTIVITE CLINIQUE			PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE				
		CDAI	HBI	"rémission"	Antécédents chirurgicaux	Corticoïdes	5-ASA	Immunomodulateur	Anti-TNF
		médiane	médiane	%	%	%	%	%	%
D'Haens et al.	(59)	209	6	< 50	-	-	-	-	-
Faubion et al.	(55)	-	8	< 50	51	23	-	33,0	0 ^a
Nancey et al.	(51)	-	2	> 50	-	22	4	52,0	32
Schaffer et al.	(60)	-	3	63,7 % (HBI≤4)	23,5	28,8*	2,9	30,1*	46,3
Buisson et al.	(54)	162,5	-	< 50	33,3	18,6*	14,8	35,2*	57,5
Bodelier et al.	(67)	-	-	-	-	-	-	-	-
Chen et al.	(68)			60,7 % (CDAI≤4)	0	23,9	30,4	42,4	39,1
Jusué et al.	(70)	-	-	25 (HBI≤4)	-	-	-	-	-
Ma et al.	(71)	-	-	77,5 (HBI≤5)	-	2,5	35	37,5	37,5
Iwamoto et al.	(74)	-	-	-	20	-	72	35,0	38

CDAI : Crohn's Disease Activity Index / **HBI** : Harvey-Bradshaw Index

* : proportions recalculées à partir des données publiées / ^a : critère d'exclusion de cet essai

Tableau 14. Profil épidémiologique des sujets suivis pour une rectocolite hémorragique (RCH) dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

		PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE				CLASSIFICATION DE MONTREAL		
		effectif <i>n</i> =	âge		<i>femmes</i> %	<i>E1</i> %	<i>E2</i> %	<i>E3</i> %
			médian	moyenne ± σ				
D'Haens <i>et al.</i>	(59)	39	47	-	41	-	-	-
Nancey <i>et al.</i>	(51)	55	-	38	47	4	25	71
Schoepfer <i>et al.</i>	(56)	228		41 ± 13	39	0	40	60
Scaoili <i>et al.</i>	(62)	121	40	44,1 ± 17,3	-	0	39,6	60,4
Theede <i>et al.</i>	(63)	120	35-41	-	41,6	18,3*	36,7*	18,3*
Yamaguchi <i>et al.</i>	(64)	105	45	-	44,8	18	23	59
Buisson <i>et al.</i>	(54)	32	-	42,4 ± 14,5	50	12,5	46,9	40,6
Bodelier <i>et al.</i>	(67)	34	54	-	27	-	-	-
Chen <i>et al.</i>	(68)	44	38	-	41	34,1	31,8	34,1
Jusué <i>et al.</i>	(70)	48	-	47	52	14,6	41,7	43,8
Ma <i>et al.</i>	(71)	40	45,5	-	62,5	7,5	32,5	60
Magro <i>et al.</i>	(57)	371	47	-	53	-	57	43
Mine <i>et al.</i>	(75)	60	51	-	42	12	22	67
Hiraoka <i>et al.</i>	(76)	152	44	-	49	11	23	66

σ : écart-type / **E1** : rectite (lésions limitées au rectum) / **E2** : RCH gauche (lésions ne dépassant pas l'angle gauche) / **E3** : RCH étendue (lésions dépassant l'angle gauche impliquant notamment les pancolites) / * : proportions tenant compte de la proportion de formes inactives (i.e., la somme des proportions de formes actives est inférieure à 100 %).

Tableau 15. Profil d'activité et de traitement des sujets suivis pour une rectocolite hémorragique dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

		ACTIVITE CLINIQUE		PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE				
		Rémission*	Score & seuil	Corticoïdes	5-ASA	Immunomodulateur	anti-TNF	aucune
		%		%	%	%	%	
D'Haens et al.	(59)	> 50	Rachmilewitz (CAI) ≤ 4	-	-	-	-	-
Nancey et al.	(51)	< 50	UCDAI ≤ 2	20	74	58	27	-
Schoepfer et al.	(56)	28	Lichtiger index ≤ 3	31 [▫]	71 [▫]	42 [▫]	8	6
Scaoili et al.	(62)	67,7	SCCAI ≤ 3	13,2	52,1	17,8	6,4	9
Theede et al.	(63)	35	Mayo ≤ 2	4,2	58 [▫]	24	4,2	18,3
Yamaguchi et al.	(64)	100	Mayo ≤ 2	0	78	14	11	2
Buisson et al.	(54)	< 25	SCCAI ≤ 2	34,4	50	22	37,5	-
Bodelier et al.	(67)	-	-	-	-	-	-	-
Chen et al.	(68)	56,8	Rachmilewitz (CAI) ≤ 4	20,5	84,1	2,3	9,1	6,8
Jusué et al.	(70)	68,5	Mayo ≤ 2	-	-	-	-	-
Ma et al.	(71)	52,5	Mayo ≤ 2	2,5	80	35	20	-
Magro et al.	(57)	100	Mayo ≤ 2	1	91 [▫]	-	10	1,3
Mine et al.	(75)	100	UCDAI ≤ 3	-	80	21,6	8,3	10
Hiraoka et al.	(76)	74	nr	5	91	49	18	-

* : la proportion de sujets en rémission a été définie à partir du jugement rapporté dans l'étude princeps ou, à défaut, en interprétant les scores médians d'activité clinique décrits dans ces essais en se référant pour ce faire aux valeurs de référence rapportées dans la synthèse récemment publiée par Peyrin-Biroulet et al. (82X).

▫ : proportions recalculées à partir des données publiées.

Tableau 16. Distribution des concentrations de calprotectine fécale mesurées dans les essais méta-analysés dans ce rapport.

		DOSAGE DE CALPROTECTINE FECALE				
		<i>médiane</i>	<i>EI</i>	<i>moyenne ± σ</i>	<i>étendue</i>	
C R O H N	D'Haens <i>et al.</i> (59)	175	44-938	-	-	
	Faubion <i>et al.</i> (55)	-	-	-	-	
	Nancey <i>et al.</i> (51)	184	-	585 ± 1353	9-9456	
	Schaffer <i>et al.</i> (60)	301	120-703	-	15-2651	
	Buisson <i>et al.</i> (54)	499	145-1800	-	-	
	Bodelier <i>et al.</i> (67)	-	-	-	-	
	Chen <i>et al.</i> (68)	695	147-1805	-	0-2266	
	Jusué <i>et al.</i> (70)	-	-	-	-	
	Ma <i>et al.</i> (71)	330	211-603	-	-	
Iwamoto <i>et al.</i> (74)	512	-	-	16-9733		
R C H	D'Haens <i>et al.</i> (59)	465	61-1128	-	-	
	Nancey <i>et al.</i> (51)	1873	-	2448 ± 2613	15-11375	
	Schoepfer <i>et al.</i> (56)	246	45-588		10-1581	
	Scaoili <i>et al.</i> (62)	155	-	273,5 ± 361	21-2320	
	Theede <i>et al.</i> (63)	-	-	-	-	
	Yamaguchi <i>et al.</i> (64)	115	45,4-420	-	-	
	Buisson <i>et al.</i> (54)	1762,5	129,5-1800	-	-	
	Bodelier <i>et al.</i> (67)	-	-	-	-	
	Chen <i>et al.</i> (68)	498	132-1198	-	7-2266	
	Jusué <i>et al.</i> (70)	-	-	-	-	
	Ma <i>et al.</i> (71)	322	198-612	-	-	
	Magro <i>et al.</i> (57)	36,4	9,1-149	-	-	
	Mine <i>et al.</i> (75)	-	-	-	-	
Hiraoka <i>et al.</i> (76)	155	47-549	-	-		

EI : écart interquartile / σ : écart-type / RCH : rectocolite hémorragique.

► Analyse synthétique de la transposabilité à la pratique des essais diagnostiques inclus dans les méta-analyses de ce rapport (sujets adultes)

La « **transposabilité** » des essais inclus dans les méta-analyses de ce rapport a été évaluée de façon standardisée en adaptant la grille du *QUADAS 2* aux spécificités de la pratique française attendue de prescription du dosage de calprotectine fécale²⁵¹ (41) :

- cette transposabilité a dans un premier temps été jugée en fonction de trois domaines clés en étant qualifiée de vraisemblable, d'incertaine ou de problématique (profil clinique des sujets inclus, dosage de calprotectine fécale, endoscopie de référence, tableaux 17, 19 et 20) ;
- à cette issue, la transposabilité globale de chaque essai a été qualifiée en fonction du niveau le plus élevé d'écueil de problématique constatée au sein des trois domaines évalués (tableau 18) ; le nombre de domaines concernés par ce plus haut niveau d'écueil de transposabilité a été directement précisé au travers du nombre correspondant de pictogrammes représentés).

Tableau 17. Adaptation des *items* du *QUADAS 2* à l'évaluation du dosage de calprotectine fécale conduit dans un contexte de suivi endoscopique de MICI ; jugement de la transposabilité des essais inclus dans les méta-analyses de ce rapport (41).

DOMAINE 1 : PROFIL CLINIQUE DES SUJETS INCLUS

Les sujets ont-ils été en majorité inclus pour une suspicion de rechute de MICI ?

- transposabilité vraisemblable : une majorité des sujets inclus présentaient une suspicion de rechute de MICI ;
- transposabilité incertaine : ce critère n'a pas été précisé ;
- transposabilité problématique : une majorité des sujets inclus étaient cliniquement inactifs.

DOMAINE 2 : DOSAGE DE CALPROTECTINE FECALE

Les auteurs ont-ils indiqué quelle trousse de dosage de calprotectine ils ont utilisée ?

- transposabilité vraisemblable : la trousse de dosage utilisée a été explicitement référencée ;
- transposabilité incertaine : ce critère n'a pas été renseigné.

DOMAINE 3 : ENDOSCOPIES DE REFERENCE

Le statut actif ou inactif à l'endoscopie a-t-il été défini en fonction de critères proposés par les professionnels consultés lors de la phase de cadrage ?

- transposabilité vraisemblable : la rémission endoscopique a été définie à partir d'un sous-score de Mayo de 0 ou 1 ; la rémission endoscopique de maladie de Crohn a été affirmée à partir de la disparition de toutes les ulcérations ;
- transposabilité incertaine : ce critère a été imprécisément défini ;
- transposabilité problématique : le niveau d'activité endoscopique a été défini à partir d'autres critères.

²⁵¹ Pour rappel, indication ciblée : dosage de calprotectine fécale dans le cadre du diagnostic de rechute de MICI (cf. p. 17).

Tableau 18. Transposabilité globale des séries de résultats prises en compte dans les méta-analyses diagnostiques de ce rapport (sujets adultes, QUADAS 2).

		Suivi de maladie de Crohn	Suivi de RCH
D'Haens <i>et al.</i>	(59)	?	✘
Faubion <i>et al.</i>	(55)	✘	-
Nancey <i>et al.</i>	(51)	✘✘	✘
Schoepfer <i>et al.</i>	(56)	-	✘
Schaffer <i>et al.</i>	(60)	✘✘	-
Scaoili <i>et al.</i>	(62)	-	✘
Theede <i>et al.</i>	(63)	-	? ?
Yamaguchi <i>et al.</i>	(64)	-	✘
Buisson <i>et al.</i>	(54)	?	?
Bodelier <i>et al.</i>	(67)	✘	? ?
Chen <i>et al.</i>	(68)	✘✘	✘✘
Jusué <i>et al.</i>	(70)	✘	✘
Ma <i>et al.</i>	(71)	✘✘	✘✘
Magro <i>et al.</i>	(57)		✘
Iwamoto <i>et al.</i>	(74)	✘	-
Mine <i>et al.</i>	(75)	-	✘
Hiraoka <i>et al.</i>	(76)	-	✘

Transposabilité globale jugée :  vraisemblable /  incertaine /  problématique.

Tableau 19. Évaluation par domaine de la transposabilité des essais diagnostiques portant sur le suivi de maladie de Crohn (QUADAS 2).

		DOMAINE 1			DOMAINE 2			DOMAINE 3		
		Transposabilité clinique			Transposabilité des dosages de calprotectine fécale			Transposabilité des endoscopies de référence		
D'Haens <i>et al.</i>	(59)		?		✓			✓		
Faubion <i>et al.</i>	(55)		?			?				✗
Nancey <i>et al.</i>	(51)			✗		?				✗
Schaffer <i>et al.</i>	(60)			✗	✓					✗
Buisson <i>et al.</i>	(54)		?		✓			✓		
Bodelier <i>et al.</i>	(67)		?			?				✗
Chen <i>et al.</i>	(68)			✗		?				✗
Jusué <i>et al.</i>	(70)		?		✓					✗
Ma <i>et al.</i>	(71)			✗		?				✗
Iwamoto <i>et al.</i>	(74)		?		✓					✗
<i>TOTAL (11 séries)</i>		-	6	4	5	5	-	2	-	8

Transposabilité par domaine jugée : ✓ vraisemblable / ? incertaine / ✗ problématique.

Tableau 20. Évaluation par domaine de la transposabilité des essais diagnostiques portant sur le suivi de rectocolite hémorragique (QUADAS 2).

		DOMAINE 1			DOMAINE 2			DOMAINE 3		
		Transposabilité clinique			Transposabilité des dosages de calprotectine fécale			Transposabilité des endoscopies de référence		
D'Haens <i>et al.</i>	(59)			✘	✔			✔		
Nancey <i>et al.</i>	(51)	?				?				✘
Schoepfer <i>et al.</i>	(56)	?			✔					✘
Scaoili <i>et al.</i>	(62)			✘	✔			✔		
Theede <i>et al.</i>	(63)	?				?		✔		
Yamaguchi <i>et al.</i>	(64)			✘	✔			✔		
Buisson <i>et al.</i>	(54)	?			✔			✔		
Bodelier <i>et al.</i>	(67)	?				?		✔		
Chen <i>et al.</i>	(68)			✘		?				✘
Jusué <i>et al.</i>	(70)			✘	✔			✔		
Ma <i>et al.</i>	(71)			✘		?				✘
Magro <i>et al.</i>	(57)			✘	✔			✔		
Mine <i>et al.</i>	(75)			✘		?		✔		
Hiraoka <i>et al.</i>	(75)			✘	✔			✔		
TOTAL (/14 séries)		-	5	9	8	6	-	10	-	4

Transposabilité par domaine jugée : ✔ vraisemblable / ? incertaine / ✘ problématique.

Annexe 8. Séries d'estimations diagnostiques n'ayant pas pu être incluses dans les méta-analyses de ce rapport en raison de l'application isolée d'un seuil atypique d'interprétation du dosage de calprotectine (Qa)

Tableau 21. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; estimations présentées dans les essais et les séries de résultats n'ayant pas pu être inclus dans les méta-analyses de ce rapport en raison de leur recours isolé à un seuil d'interprétation atypique de dosage de calprotectine.

			NIVEAU DE	SEUIL	CONDITION	SENSIBILITE		SPECIFICITE	
			RISQUE DE BIAIS	$\mu\text{g/g}$	CIBLE	Indice	IC 95 %	Indice	IC 95 %
ESSAIS NON META-ANALYSES	Dranga <i>et al.</i> (2016)	(65)	élevé	15	RCH	0,98	nr	0,76	nr
	Hassan <i>et al.</i> (2017)	(69)	élevé	58	RCH	0,93*	nr	0,89*	nr
	Inokuchi <i>et al.</i> (2016)	(66)	élevé	180	Crohn	0,71*	nr	0,87*	nr
	Langhorst <i>et al.</i> (2008)	(58)	élevé	30 ^a	RCH	0,81	nr	0,72	nr
			élevé	30 ^a	Crohn	0,82	nr	0,8	nr
	Mankowska <i>et al.</i> (2015)	(61)	élevé	79,5	RCH	0,97	nr	0,8	nr
	Goutorbe <i>et al.</i> (2015)	(52)	élevé	400	Crohn	0,76	[0,53-0,87]	0,77	[0,46-0,95]
			élevé	200	Crohn	0,86	[0,68-0,96]	0,69	[0,39-0,91]
	Shi <i>et al.</i> (2017)	(72)	élevé	155	RCH	0,71*	[0,54-0,84]	0,81*	[0,71-0,88]
	Vazquez <i>et al.</i> (2017)	(73)	élevé	71	Crohn	0,52*	nr	0,96*	nr
Hart <i>et al.</i> (2019)	(77)	élevé	170	RCH	0,69	nr	0,65	nr	
SERIES DE RESULTATS NON META-ANALYSES	Jusué <i>et al.</i> (2017)	(70)	élevé	122	Crohn	0,71	nr	0,75	nr
	Magro <i>et al.</i> (2017)	(57)	élevé	150	RCH	0,37	nr	0,8	nr
			élevé	300	RCH	0,23	nr	0,88	nr

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % / RCH : rectocolite hémorragique / nr : non renseigné

* : estimations diagnostiques inversées par rapport à la logique de la publication des auteurs qui ont exprimé les sensibilités/spécificité de calprotectine pour identifier la présence d'une cicatrisation muqueuse et non pour identifier la présence d'une activité endoscopique.

^a : Langhorst *et al.* ont mentionné dans leur publication princeps un seuil de 48 $\mu\text{g/mL}$; la méta-analyse de Lin *et al.* (43) qui a contacté les investigateurs d'essais, a reexprimé ce seuil selon l'unité conventionnelle ($\mu\text{g/g}$) en associant ainsi l'essai de Langhorst *et al.* à un seuil de 30 $\mu\text{g/g}$; ce seuil a été repris dans ce tableau.

Annexe 9. Résultats de méta-analyses diagnostiques en population adulte

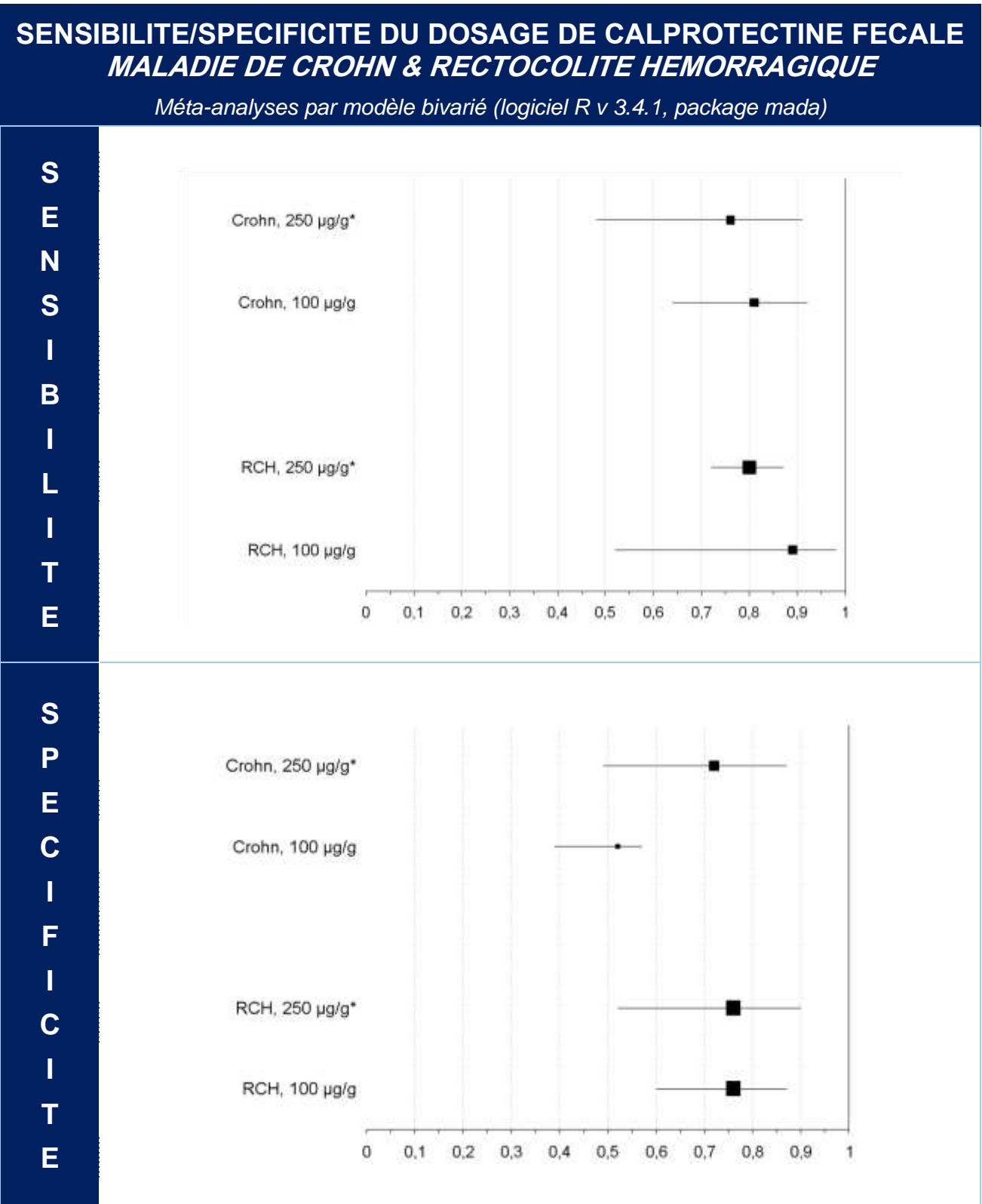


Figure 9. Sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine fécale pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (RCH) ; estimations obtenues par méta-analyse selon un modèle bivarié (intervalles de confiance à 95 % en trait plein ; * : estimations issues des méta-analyses principales conduites en contexte de maladie de Crohn ou de RCH).

Annexe 10. Modalités d'estimation des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) associées au dosage de calprotectine en population adulte

Dans ce rapport, les VPP et VPN de calprotectine (cf. p. 34-35) ont été estimées de façon exploratoire à partir des formules suivantes (84, 85) :

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

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

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 compte²⁵² (tableau 3, p. 31) (38). L'hypothèse a été émise que ces performances 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 (cf. figure 4, p. 32), 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*.

²⁵² *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 11. Comparaison directe des performances diagnostiques de calprotectine fécale et de protéine C réactive en population adulte.

Tableau 22. Estimations exploratoires par méta-analyse des sensibilités/spécificités du dosage de calprotectine et du dosage de protéine C réactive (CRP) pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI (logiciel R v 3.4.1, package « mada »).

	MALADIE DE CROHN						RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE					
	seuil	essais	effectif	AUC	sensibilité	spécificité	seuil	essais	effectif	AUC	sensibilité	spécificité
		N=	n=		Se [IC 95 %]	Sp [IC 95 %]		N=	n=		Se [IC 95 %]	Sp [IC 95 %]
CALPROTECTINE FECALE	250 µg/g	4	304	0,808	0,76 [0,68-0,82]	0,77 [0,70-0,84]	250 µg/g	3	127	0,882	0,87 [0,79-0,92]	0,84 [0,65-0,93]
CRP	5 mg/L	4	305	0,693	0,54 [0,42-0,65]	0,83 [0,69-0,91]	5 mg/L	3	130	0,581	0,52 [0,41-0,63]	0,89 [0,52-0,98]
CALPROTECTINE FECALE	100 µg/g	3	282	0,493	0,85 [0,62-0,95]	0,47 [0,38-0,56]	-	-	-	-	-	-
CRP	?	3	291	0,810	0,62 [0,38-0,82]	0,81 [0,68-0,89]	-	-	-	-	-	-

AUC : estimation de l'aire sous courbe SROC / **IC 95 %** : intervalle de confiance à 95 %.

Annexe 12. Réponses apportées par les parties prenantes consultées (conseils nationaux professionnels et associations de patients).

Réponses formulées par les conseils nationaux professionnels consultés (p. 106 à 131)

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

► Contexte et méthode d'évaluation

Disposez-vous depuis votre sollicitation lors de la phase de cadrage de nouvelles données de pratique française vous permettant de préciser :

C1	- la part prise par les rechutes parmi les poussées de symptômes venant interrompre les rémissions de MICI ? Veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.
	CNP-HGE Réponse concernant les sujets adultes : 50 % Réponse concernant les sujets pédiatriques : je n'en traite pas
	CNPP Réponse concernant les sujets adultes : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant les sujets pédiatriques : Non
	CNP de BM Réponse concernant les sujets adultes : NC (non concernés) Réponse concernant les sujets pédiatriques : NC (non concernés)
C2	- la part des endoscopies de suivi de MICI motivées par une suspicion de rechute ? Veuillez référencer le cas échéant les données de pratique sur lesquelles vous vous appuyez.
	CNP-HGE Réponse concernant les sujets adultes : 20 % Réponse concernant les sujets pédiatriques : je n'en traite pas
	CNPP Réponse concernant les sujets adultes : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant les sujets pédiatriques : Non
	CNP de BM Réponse concernant les sujets adultes : NC (non concernés) Réponse concernant les sujets pédiatriques : NC (non concernés)
C3	- la part des endoscopies actuellement conduites pour une suspicion de rechute de MICI et aboutissant à un diagnostic de poussée fonctionnelle ? Veuillez référencer le cas échéant les données de pratique sur lesquelles vous vous appuyez.
	CNP-HGE Réponse concernant les sujets adultes : 50 % Réponse concernant les sujets pédiatriques : je n'en traite pas
	CNPP Réponse concernant les sujets adultes : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant les sujets pédiatriques : Non
	CNP de BM Réponse concernant les sujets adultes : NC (non concernés) Réponse concernant les sujets pédiatriques : NC (non concernés)

C4	- la part des rechutes de MICI faisant actuellement l'objet d'un défaut ou d'un retard de diagnostic ou de traitement ? Veuillez le cas échéant détailler votre raisonnement et référencer les publications sur lesquelles vous vous appuyez.
CNP-HGE	Réponse concernant les sujets adultes : 80 % Réponse concernant les sujets pédiatriques : je n'en traite pas
CNPP	Réponse concernant les sujets adultes : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant les sujets pédiatriques : Non
CNP de BM	Réponse concernant les sujets adultes : NC (non concernés) Réponse concernant les sujets pédiatriques : NC (non concernés)
C5	- la part des dosages de calprotectine actuellement prescrits pour une suspicion de rechute de MICI ? Veuillez référencer le cas échéant les données de pratique sur lesquelles vous vous appuyez.
CNP-HGE	Réponse concernant les sujets adultes : 50 % Réponse concernant les sujets pédiatriques : je n'en traite pas
CNPP	Réponse concernant les sujets adultes : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant les sujets pédiatriques : Non
CNP de BM	Réponse concernant les sujets adultes : Donnée laboratoire-dépendant en fonction du bassin desservi – Absence de données nationales Réponse concernant les sujets pédiatriques : Donnée laboratoire-dépendant en fonction du bassin desservi – Absence de données nationales
C6	En pratique française, le diagnostic de rechute de MICI est-il parfois émis en médecine générale ou l'est-il uniquement en consultation spécialisée de gastro-entérologie ? Veuillez référencer le cas échéant les données de pratique sur lesquelles vous vous appuyez.
CNP-HGE	Réponse : les deux
CNPP	Réponse : L'expérience locale montre que les MICI pédiatriques sont toujours suivis en consultation spécialisée et en cas de doute par le médecin généraliste référé aux spécialistes
CNP de BM	Réponse : NC (non concernés)
C7	Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire portant sur le contexte et la méthode d'évaluation de ce deuxième rapport ?
CNP-HGE	Réponse : il est important de regarder également la satisfaction et acceptation des patients pour l'endoscopie versus calprotectine
CNPP	Réponse : De nombreux points soulevés par ce rapport ne disposent pas de données publiées pour répondre. A défaut de mieux une enquête d'avis de pratique auprès des gastro pédiatres Français pourrait être réalisée en se rapprochant du GFHGPN. Réponse : OUI
CNP de BM	Les experts du CNP de BM souhaitent souligner le fait que : - la rédaction du rapport est très partielle - l'argumentaire utilisé rend difficile la possibilité de répondre de façon objective.

Exemple = 3.1.1 Sélection bibliographique

La recherche bibliographique de ce rapport a identifié quatre méta-analyses ayant évalué l'intérêt du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI en population adulte (42, 52-54). Ces méta-analyses présentent trois limites principales (annexe 5) :

- _ elles reposent toutes sur des recherches bibliographiques caduques qui n'ont pas tenu compte des deux à six dernières années de publication ;*
- _ elles ont procédé à des sélections divergentes d'essais qu'elles ont majoritairement associées à un risque élevé de biais sans pour autant structurer le plus souvent leur analyse en fonction de cet écueil ;*
- _ elles ont enfin amalgamé les sensibilités/spécificités de calprotectine qu'elles ont identifiées sans tenir compte des différences de seuil ou de classement médical³¹ dont elles étaient issues produisant ainsi des résultats peu voire non informatifs pour la pratique³².*

La HAS n'a pour ces raisons pas pu appuyer son évaluation sur ces méta-analyses antérieures ; une nouvelle recherche bibliographique (annexe 2, 2000-2019) a donc été conduite et a permis d'identifier 25 essais diagnostiques majoritairement conduits en Europe³³ de façon monocentrique³⁴ (figure 2, annexes 4 et 5) (60-85).

Note : les critères de sélection appliqués dans ce rapport sont ceux qui ont été prévus par le protocole défini en accord avec les parties prenantes professionnelles consultées lors du cadrage ; le CNP de BM a été sollicité par la HAS à réception de cette remarque afin de lui permettre de l'expliquer ; celui-ci n'a toutefois pas souhaité donner suite.

► Intérêt du dosage de calprotectine en population adulte

Les questions de cette partie ciblent le diagnostic étiologique d'une poussée de symptômes digestifs non sanglants venant interrompre une phase de rémission de MICI chez des sujets adultes présentant un dosage normal de protéine C réactive.

Intérêt diagnostique – sujets adultes (Qa)

Littérature disponible (sujets adultes)

A1

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

CNP-
HGE

Réponse : non

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : NON – Il serait plus judicieux de lister dans un même paragraphe les critères d'exclusion et d'inclusion.

A2

Comment expliquez-vous qu'aucun essai n'ait été conduit pour estimer directement quelle part des rechutes de MICI omises par le bilan clinique et biologique (CRP notamment) pourrait être rattrapée par un dosage de calprotectine de troisième ligne ?

CNP-
HGE

Réponse : plusieurs études l'ont montré ! la calpro sert à remplacer l'endoscopie ; de multiples études ont retardé la corrélation entre symptômes/CRP et endoscopie ainsi que corrélation entre symptômes/CRP et calpro

Note : le CNPHGE n'a pas référencé de publications dans ses réponses ; il a par conséquent été sollicité après réception de ce questionnaire pour l'effectuer mais cette sollicitation de la HAS n'a pas reçu de réponse.

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : Le dosage de la calprotectine n'a pas à être considéré comme relevant d'un dosage de 3^{ème} ligne.

Contexte medicotechnique des essais (sujets adultes)

A3

Comment votre organisme professionnel explique-t-il et prend-il en compte le fait qu'aucun seuil consensuel de dosage de calprotectine n'ait émergé en recherche clinique pour estimer la capacité du dosage de calprotectine à distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?

CNP-
HGE

Réponse : Ce seuil vient d'être déterminé dans un consensus national qui vient d'avoir lieu le 15 février 2019 à Paris

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : il existe un seuil consensuel de normalité de 50 microg/g (cf. avis rendu lors du 1^{er} rapport).

A4

Comment votre organisme professionnel explique-t-il et prend-il en compte l'hétérogénéité majeure du niveau de concentration médiane de calprotectine dans les essais disponibles ?

CNP-HGE	Réponse : Il suffit de répéter ce test quand il est autour du seuil ou de réaliser une IRM/écho/endoscopie
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : Les facteurs de variabilité ont été largement expliqués lors du 1 ^{er} rapport. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.

A5

Comment votre organisme professionnel explique-t-il et prend-il en compte l'hétérogénéité majeure de définition des niveaux d'activité endoscopique dans les essais disponibles ?

CNP-HGE	Réponse : Très simplement ; le niveau de calpro et ses seuils par rapport à activité endoscopique ont été bien déterminés désormais
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : NC (non concernés)

A6

Selon votre organisme professionnel, le contexte thérapeutique de MICI doit-il influencer la prescription et l'interprétation des dosages de calprotectine lors de suspicion de rechute ? Veuillez le cas échéant détailler votre raisonnement et référencer les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-HGE	Réponse : non
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : Question jugée difficile à comprendre – A reformuler.

A7

Votre organisme professionnel a-t-il des compléments à apporter au sujet de la transposabilité à la pratique des estimations diagnostiques analysées ?

CNP-HGE	Réponse : non
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : Question jugée difficile à comprendre – A reformuler.

Résultats de méta-analyse (sujets adultes)

A8

Existe-t-il un consensus professionnel idéalement français ayant défini les niveaux minimaux de sensibilité et de spécificité de calprotectine qu'il convient d'attendre en population adulte pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI dans un contexte de diagnostic de rechute? Veuillez argumenter votre réponse et référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-HGE	Réponse concernant la <u>sensibilité</u> de calprotectine : non Réponse concernant la <u>spécificité</u> de calprotectine : non
CNPP	Réponse concernant la <u>sensibilité</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>spécificité</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse concernant la sensibilité de calprotectine : NON
Réponse concernant la spécificité de calprotectine : NON

A9

Votre organisme professionnel peut-il lister et quantifier les principales conséquences médicales imputables aux faux négatifs et aux faux positifs du dosage de calprotectine en contexte de diagnostic de rechute de MICI et en population adulte ? Veuillez argumenter votre réponse et référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse concernant les faux négatifs de calprotectine : oui
Réponse concernant les faux positifs de calprotectine : oui

CNPP

Réponse concernant les faux négatifs : Non compétent (Gastro-pédiatre)
Réponse concernant les faux positifs : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse concernant les faux négatifs de calprotectine : retard au diagnostic de rechute si ce diagnostic reposait sur ce seul paramètre, ce qui n'est jamais le cas.
Réponse concernant les faux positifs de calprotectine : une calprotectine élevée, qui ne serait pas cohérente avec le contexte clinico-biologique, ferait l'objet d'une interprétation collégiale.

A10

La méta-analyse principale du rapport provisoire qui vous a été transmis estime que le dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g pourrait omettre en moyenne 20 à 25 % des formes endoscopiques actives de MICI, cette proportion pouvant atteindre jusqu'à 50 % lors de maladie de Crohn ; **quelles conclusions votre organisme professionnel tire-t-il de ces estimations ?**

CNP-
HGE

Réponse : les symptômes doivent également être pris en compte et une surveillance rapprochée comme recommandé actuellement permet de régler ce problème

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : Parmi les études retenues dans cette méta-analyse, les experts soulignent la grande hétérogénéité des techniques de dosage utilisées, certaines études ne mentionnant ni kits ni anticorps utilisés.
Les critères d'inclusion de cette méta-analyse reposent sur un abord méthodologique pur, alors que pour mener une méta-analyse de qualité, il semble essentiel de tenir compte de ces aspects techniques.

A11

La méta-analyse principale du rapport provisoire qui vous a été transmis estime que le dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g pourrait en moyenne qualifier à tort d'actifs 25 à 50 % des sujets présentant en réalité une rémission endoscopique ; **quelles conclusions votre organisme professionnel tire-t-il de ces estimations ?**

CNP-
HGE

Réponse : le but de la calpro est de réduire de 50 % les endoscopies comme montré dans plusieurs études ; ce résultat s'intègre dans une approche globale (symptômes, CRP etc.) donc cela n'est pas un problème en pratique clinique

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : La calprotectine est un marqueur de l'inflammation muqueuse: son interprétation doit tenir compte de la clinique. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.

A12

Quelles conclusions votre organisme professionnel tire-t-il des méta-analyses secondaires mises en œuvre pour explorer l'influence du seuil d'interprétation du dosage de calprotectine sur son niveau de performance diagnostique pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?

CNP- HGE	<i>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : cela a été inclus dans notre récent consensus national donc cela prouve son intérêt</i>
	<i>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : cela a été inclus dans notre récent consensus national dans certaines formes de RCH donc cela prouve son intérêt</i>
CNP	<i>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</i>
	<i>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</i>
CNP de BM	<i>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Le seuil de 50 microg/g est valide pour ce qui est de la normalité et les autres seuils affichés tiennent compte des différentes techniques utilisées. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.</i>
	<i>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Le seuil de 50 microg/g est valide pour ce qui est de la normalité et les autres seuils affichés tiennent compte des différentes techniques utilisées. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.</i>

Projections exploratoires en valeurs prédictives de calprotectine (sujets adultes)

A13

Existe-t-il un consensus professionnel idéalement français ayant défini les niveaux minimaux de valeur prédictive négative (VPN) et positive (VPP) de calprotectine qu'il convient d'attendre pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI en population adulte dans un contexte de diagnostic de rechute ? Veuillez argumenter votre réponse et référencer les publications appuyant votre réponse.

CNP- HGE	<i>Réponse concernant la <u>VPN</u> de calprotectine : non</i>
	<i>Réponse concernant la <u>VPP</u> de calprotectine : non</i>
CNP	<i>Réponse concernant la <u>VPN</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</i>
	<i>Réponse concernant la <u>VPP</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</i>
CNP de BM	<i>Réponse concernant la <u>VPN</u> de calprotectine : NON</i>
	<i>Réponse concernant la <u>VPP</u> de calprotectine : NON</i>

A14

Les projections exploratoires réalisées estiment que le dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g pourrait présenter en population adulte une VPN systématiquement inférieure à 75 % pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; **comment votre organisme professionnel apprécie-t-il ce niveau de VPN maximal attendu ?**

CNP- HGE	<i>Réponse : le but de la calpro est de réduire de 50 % les endoscopies comme montré dans plusieurs études ; ce résultat s'intègre dans une approche globale (symptômes, CRP etc.) donc cela n'est pas un problème en pratique clinique</i>
CNP	<i>Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)</i>
CNP de BM	<i>Réponse : Il existe une notion de zone grise (cf. 1^{er} rapport) : on n'interprète pas une VPN sur une valeur située au-dessus de la zone grise.</i>

A15

Les projections exploratoires réalisées estiment que le dosage de calprotectine interprété selon un seuil de 250 µg/g pourrait présenter en population adulte une VPP systématiquement supérieure à 75 % pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ; **comment votre organisme professionnel apprécie-t-il ce niveau de VPP minimal attendu ?**

CNP-
HGE

Réponse : le but de la calpro est de réduire de 50 % les endoscopies comme montré dans plusieurs études ; ce résultat s'intègre dans une approche globale (symptômes, CRP etc.) donc cela n'est pas un problème en pratique clinique

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : Ceci permet d'identifier au minimum 3 patients en rechute / 4, ce qui confirme la valeur du dosage.

A16

Les données publiées conduisent à estimer de façon exploratoire que pour identifier au moins la moitié des formes endoscopiques actives de maladie de Crohn et au moins les trois quarts de celles de RCH préalablement omises, il conviendrait de consentir en pratique à ce que potentiellement jusqu'au quart des sujets associés à une suspicion de forme endoscopique active de MICI en raison de leur dosage positif de calprotectine puissent en réalité ne présenter qu'une poussée fonctionnelle. **Votre organisme professionnel juge-t-il cette balance bénéfique/risque diagnostique du dosage de calprotectine favorable, défavorable ou incertaine ?**

CNP-
HGE

Réponse : le but de la calpro est de réduire de 50 % les endoscopies comme montré dans plusieurs études ; ce résultat s'intègre dans une approche globale (symptômes, CRP etc.) donc cela n'est pas un problème en pratique clinique

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : Il s'agit uniquement de données issues de modélisation et non de données acquises scientifiquement. Non utilisables pour formuler une conclusion éclairée.

Comparaisons au dosage de Protéine C réactive (sujets adultes)

A17

Comment interprétez-vous les comparaisons diagnostiques exploratoires effectuées entre le dosage de calprotectine et celui de protéine C réactive ?

CNP-
HGE

Réponse : je ne comprends pas le rapport entre les 2... La CRP est normale dans la RCH. La CRP est normale dans 20 % des poussées de Crohn et faiblement corrélée à l'endoscopie

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : Notre organisme professionnel estime qu'une sensibilité de l'ordre de 50 % pour distinguer formes actives vs formes inactives de MICI est insuffisant (cf. Figure 8 p. 33).

Opinions externes (sujets adultes)

A18 Avez-vous des commentaires à apporter aux recommandations de bonne pratique et aux évaluations technologiques analysées ?

CNP-HGE Réponse : non

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : Les décisions prises sont dépendantes des niveaux de couverture et des choix de politique de santé des pays concernés.

A19 Comment votre organisme professionnel apprécie-t-il le fait qu'en Belgique, l'INAMI a limité la prise en charge du dosage de calprotectine au seul suivi de maladie de Crohn et pour un nombre maximal de deux dosages annuels ?

CNP-HGE Réponse concernant la restriction à la maladie de Crohn : je ferais comme en Belgique
Réponse concernant la restriction du nombre de dosages annuels : je suis d'accord avec la Belgique

CNPP Réponse concernant la restriction à la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)

Réponse concernant la restriction du nombre de dosages annuels : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse concernant la restriction à la maladie de Crohn : Les décisions prises sont dépendantes des niveaux de couverture et des choix de politique de santé des pays concernés.

Réponse concernant la restriction du nombre de dosages annuels : Les décisions prises sont dépendantes des niveaux de couverture et des choix de politique de santé des pays concernés.

Impact organisationnel – sujets adultes (Qb)

A20 Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique complémentaires et idéalement françaises estimant l'observance ou à défaut l'acceptabilité de sujets adultes à recourir à un prélèvement fécal en vue de doser la concentration de calprotectine dans un contexte de diagnostic de rechute de MICI ?

CNP-HGE Réponse : Oui. Nancy a publié son expérience (Marechal et al. UEG) et une étude nationale a montré sa très bonne acceptabilité (Buisson et al. IBD)

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : Non concernés. Les prélèvements reçus sont ceux des patients qui adhèrent et le nb de prélèvements reçus augmente.

A21 Votre organisme professionnel dispose-t-il de données françaises estimant l'impact de dosages de calprotectine sur le volume d'endoscopies mises en œuvre en pratique auprès de sujets adultes dans le cadre d'une suspicion de rechute de MICI ?

CNP-HGE Réponse : oui (étude STORI)

CNPP *Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)*
CNP de BM *Réponse : Non concernés. Le non remboursement actuel du dosage exclue toute évaluation objective.*

A22 **Comment votre organisme professionnel juge-t-il l'observance et l'acceptabilité en population adulte des dosages de calprotectine prescrits afin de distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?**

CNP-HGE *Réponse : Oui. Nancy a publié son expérience (Marechal et al. UEG) et une étude nationale a montré sa très bonne acceptabilité (Buisson et al. IBD)*

CNPP *Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)*

CNP de BM *Réponse : Non concernés. Les prélèvements reçus sont ceux des patients qui adhèrent et le nb de prélèvements reçus augmente.*

A23 **Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'observance et de l'impact organisationnel du dosage de calprotectine en population adulte dans un contexte de diagnostic de rechute de MICI ?**

CNP-HGE *Réponse : Le problème d'observance est logique et ne pose aucun problème en pratique clinique car on peut répéter le test plus tard ; il n'y a jamais de contexte d'urgence*

CNPP *Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)*

CNP de BM *Réponse : Non concernés. Le non remboursement actuel du dosage exclue toute évaluation objective.*

Conditions de réalisation – sujets adultes

Technique de dosage (sujets adultes)

A24 **Les faits analysés dans le rapport provisoire qui vous a été transmis reposent sur des dosages de calprotectine issus de technique ELISA. Convient-il de conditionner la pratique à cette seule technique de dosage pour le diagnostic de rechute de MICI auprès de sujets adultes ?** *Veillez argumenter votre réponse et référencer les publications appuyant votre réponse.*

CNP-HGE *Réponse : non ; tous les tests commercialisés sont validés désormais*

CNPP *Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)*

CNP de BM *Réponse : Non – De nombreux laboratoires font appel à d'autres types de techniques et cette approche ne serait pas conforme avec l'évolution attendue des techniques automatisées de ce dosage.*

Certaines revues narratives françaises (JFHOD 2019 notamment (G Boschetti, Post'U FMC-HGE) ou publications réalisées par des biologistes français citées dans la note de cadrage publiée par la HAS) préconisent de ne pas changer de trousse de dosage durant le suivi des patients.

A25 **Votre organisme professionnel endosse-t-il cette préconisation ?** *Veillez argumenter votre réponse le plus précisément possible.*

CNP-HGE *Réponse : non*

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : OUI, tant que la standardisation de ce dosage n'est pas acquise.

A26 Si vous endossez cette préconisation, pouvez-vous en détailler le rationnel pour le diagnostic de rechute de MICI ? Veuillez argumenter votre réponse et référencer les publications appuyant votre réponse.

CNP-HGE Réponse : -

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : La zone grise étant technique-dépendante, l'interprétation dépend du type de trousse de dosage utilisé. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.

A27 Considérer qu'il convient de ne pas changer de trousse de dosage durant le suivi d'un sujet valide implicitement le principe que deux trousse de dosage n'aboutissent pas au même classement médical du sujet concerné. Dans ce contexte de suspicion de MICI, quelles études permettraient de privilégier une trousse de dosage par rapport aux autres mises sur le marché ? Veuillez argumenter votre réponse et référencer les publications appuyant votre réponse.

CNP-HGE Réponse : -

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : Cette assertion est erronée : les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.

Seuil(s) d'interprétation du dosage de calprotectine (sujets adultes)

A28 Dans le contexte de suspicion de rechute de MICI : les 25 essais analysés ont appliqué 24 seuils différents de calprotectine ; les recommandations en vigueur n'évoquent aucun seuil à privilégier ; la seule évaluation technologique réalisée à l'étranger par le MSAC conclut négativement et ne préconise donc aucun seuil de calprotectine à privilégier ; les industriels ayant développé des trousse de dosage de calprotectine ne semblent avoir émis aucune proposition de seuil pour ce contexte particulier ; les méta-analyses secondaires réalisées ne permettent pas certifier de façon définitive la supériorité potentielle du seuil de 250 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 de rechute de MICI mené auprès de sujets adultes ? Si vous préconisez un seuil de dosage, veuillez préciser si ce seuil est consensuel et préciser le cas échéant la publication de consensus sur laquelle vous vous appuyez.

CNP-HGE Réponse : oui (cf. récent consensus national)

CNPP Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse : La zone grise étant technique-dépendante, l'interprétation dépend du type de trousse de dosage utilisé. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus.

A29

Des laboratoires de biologie associent-ils actuellement en France les résultats de dosage de calprotectine à une zone grise d'interprétation ? Si vous répondez par la positive, veuillez préciser les zones grises ainsi proposées et la proportion de laboratoires concernées sur la trentaine de centres recensés en France.

CNP-
HGE

Réponse : non

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : OUI

Dans ce contexte de suspicion de rechute de MICI, aucun essai n'a estimé les capacités du dosage de calprotectine pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI en appliquant une zone grise d'interprétation ; l'intérêt diagnostique de ces éventuelles zones grises est donc actuellement inconnu :

A30

Comment expliquez-vous cette exclusion complète d'application de zone grise en recherche clinique ?

CNP-
HGE

Réponse : on répète le test si nécessaire et on regarde contexte

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : La plupart des études publiées sont rédigées par des cliniciens ce qui explique la non prise en compte de cette zone grise, donnée parfaitement maîtrisée par les Biologistes Médicaux.

A31

Dans ce contexte d'inconnue, doit-on exclure toute utilisation de zone grise en pratique ? Si vous répondez par la négative à cette question, veuillez alors argumenter votre réponse en détaillant l'intérêt diagnostique que vous prêtez à cette zone grise ; veuillez également préciser les bornes de cette zone grise, son caractère consensuel ou non et l'attitude attendue en fonction du résultat observé (résultat négatif, en zone grise ou positif ; si vous préconisez en cas de premier résultat en zone grise un second dosage veuillez alors indiquer le délai requis et les modalités d'interprétation et de décision qui en découleront) ; veuillez le cas échéant préciser quelle part de sujets serait à votre sens concernée en pratique par un résultat en zone grise ; veuillez pour chacun de ces éléments préciser les données objectives et les observations de pratique sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse : non

CNPP

Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse : NON – cette zone grise est technique-dépendante, l'interprétation dépend du type de trousse de dosage utilisé. Les Biologistes Médicaux sont garants de la qualité et de l'interprétation des résultats rendus. Il n'existe aucun impact négatif de ce fait sur le suivi des patients. Au contraire, la zone grise permet d'alerter le clinicien sur la nécessité d'un suivi rapproché du patient, sans recours un geste agressif.

Contre-indications de dosage (sujets adultes)

A32 Veuillez indiquer si les critères d'exclusion mentionnés par les essais identifiés et rappelés ci-dessous constituent selon votre organisme professionnel des contre-indications du dosage de calprotectine en pratique ?

CNP-HGE	Prise d'AINS ou d'aspirine jusqu'à un mois avant dosage : ok Présence d'une infection gastro-intestinale : ok Antécédent de chirurgie digestive : ok Grossesse : ok Incontinence urinaire : ok
CNPP	Prise d'AINS ou d'aspirine jusqu'à un mois avant dosage : Présence d'une infection gastro-intestinale : Antécédent de chirurgie digestive : Grossesse : Incontinence urinaire :
CNP de BM	Plus que des réelles contre-indications, il s'agit d'une interprétation circonstanciée face à Prise d'AINS ou d'aspirine jusqu'à un mois avant dosage : 3 semaines pour les AINS hors thérapeutiques des MICI Présence d'une infection gastro-intestinale : oui Antécédent de chirurgie digestive : non Grossesse : non Incontinence urinaire : non

A33 Existe-t-il selon votre organisme professionnel d'autres contre-indications du dosage de calprotectine à respecter en pratique ?

CNP-HGE	Réponse : non
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : cancer colorectal, maladie coéliqua : il ne s'agit pas d'interprétation mais ces 2 tableaux cliniques imposent une interprétation contextuelle.

Autre (sujets adultes)

A34 Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet des conditions de réalisation du dosage de calprotectine en population adulte ?

CNP-HGE	Réponse : non
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : NON

Positionnement professionnel global – sujets adultes (Qa & Qb)

Modalités d'interprétation attendues du dosage de calprotectine

La HAS n'a pas identifié d'essai estimant la capacité du dosage de calprotectine à « diagnostiquer » les rechutes de MICI ; à défaut, l'évaluation conduite a estimé l'intérêt de ce dosage comme critère de substitution de l'évaluation de l'activité endoscopique de MICI ; les questions suivantes visent à permettre à votre organisme professionnel de clarifier comment il conviendrait alors en pratique de passer de cette suspicion d'activité endoscopique à un éventuel diagnostic final de rechute de MICI :

A35

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, quels critères permettent d'affirmer en pratique la survenue d'une rechute de MICI chez un sujet dont la rémission clinique s'accompagnait d'une activité endoscopique résiduelle ? S'agit-il en particulier de critères d'évolution de l'extension et/ou de la gravité des lésions endoscopiques ? Veuillez préciser en particulier si les critères que vous mentionnerez sont consensuels en indiquant pour ce faire les consensus professionnels publiés auxquels vous vous référez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : présence d'ulcérations

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : score endoscopique à 0 ou 1

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non concernés

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non concernés

A36

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, quels critères permettent d'affirmer en pratique la survenue d'une rechute de MICI chez un sujet dont on ignore si la rémission clinique s'accompagnait d'une activité endoscopique résiduelle ? Veuillez préciser en particulier si les critères que vous mentionnerez sont consensuels en indiquant pour ce faire les consensus professionnels publiés auxquels vous vous référez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : écho ou IRM ou calpro

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : calpro

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP
de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non concernés

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non concernés

A37

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, quels critères permettent d'affirmer en pratique la survenue d'une rechute de MICI chez un sujet dont la rémission était clinique et endoscopique ? Veuillez préciser en particulier si les critères que vous mentionnerez sont consensuels en indiquant pour ce faire les consensus professionnels publiés auxquels vous vous référez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : IRM, écho ou capsule

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : aucun car impossible d'avoir poussée si endoscopie normale

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM Réponse concernant la maladie de Crohn : Non concernés
 Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non concernés

Indications du dosage de calprotectine lors de suspicion de rechute

A38

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine est indiqué lors de suspicion de rechute de MICI émise chez un sujet dont la rémission clinique s'accompagnait d'une activité endoscopique résiduelle ?

Veillez détailler votre raisonnement en précisant notamment en cas de réponse positive comment il conviendrait d'interpréter dans ce contexte un dosage positif de calprotectine ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : non on ne fait pas calpro si endoscopie
 Réponse concernant la rectocolite hémorragique : idem

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)
 Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et son élévation précède l'élévation de la CRP.

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et sensible et son élévation précède l'élévation de la CRP.

Le monitoring adapté des patients permet par ailleurs d'éviter une évolution vers des rechutes potentiellement cliniquement graves.

A39

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine est indiqué lors de suspicion de rechute de MICI émise chez un sujet dont on ignore si sa rémission clinique s'accompagnait d'une activité endoscopique résiduelle ?

Veillez détailler votre raisonnement en précisant notamment en cas de réponse positive comment il conviendrait d'interpréter dans ce contexte un dosage positif de calprotectine ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : oui c'est l'indication même de la calpro
 Réponse concernant la rectocolite hémorragique : idem

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Non compétent (Gastro-pédiatre)
 Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Non compétent (Gastro-pédiatre)

CNP de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et son élévation précède l'élévation de la CRP.

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et sensible et son élévation précède l'élévation de la CRP.

Le monitoring adapté des patients permet par ailleurs d'éviter une évolution vers des rechutes potentiellement cliniquement graves.

A40

Lors de poussée de symptômes non sanglants et de dosage normal de CRP, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine est indiqué lors de suspicion de rechute de MICI émise chez un sujet dont la rémission était clinique et endoscopique ? *Veillez détailler votre raisonnement et*

	référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.
CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : non (comme A38) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : idem
CNPP	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et son élévation précède l'élévation de la CRP. Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : OUI : une augmentation de la calprotectine est un argument de diagnostic précoce et sensible et son élévation précède l'élévation de la CRP. Le monitoring adapté des patients permet par ailleurs d'éviter une évolution vers des rechutes potentiellement cliniquement graves.

Conséquences décisionnelles attendues

A41	Dans le contexte de suspicion de rechute de MICI ciblé par ce rapport, un dosage positif de calprotectine conduira-t-il systématiquement en pratique à la prescription d'une endoscopie ? Si vous répondez par la négative, veuillez détailler les cas de figure à envisager.
CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : non ! (Cf. Essai CALM) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : non !
CNPP	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non, pas systématiquement. Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non, pas systématiquement.
A42	Dans ce contexte de suspicion de rechute de MICI ciblé par ce rapport, un dosage négatif de calprotectine conduira-t-il systématiquement en pratique à éviter toute prescription d'une endoscopie ? Si vous répondez par la négative, veuillez détailler les cas de figure à envisager.
CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : cela dépend localisation et précédents dosages de calpro Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : je dirais oui pour RCH
CNPP	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : L'interprétation du résultat sera contextuelle et pourra éviter la réalisation d'un certain nb d'endoscopies. Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : L'interprétation du résultat sera contextuelle et pourra éviter la réalisation d'un certain nb d'endoscopies.
A43	Dans le contexte de suspicion de rechute de MICI ciblé par ce rapport, votre organisme professionnel considère-t-il qu'en pratique des décisions thérapeutiques (intensification notamment) pourront directement être prises à partir du résultat de dosage de calprotectine fécale sans recours préalable à une exploration endoscopique ? Si vous répondez par la positive à cette question, veuillez détailler les circonstances le justifiant, le type de modification thérapeutique attendue et les

essais d'utilité clinique sur lesquels vous vous appuyez.

CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : oui ! (cf. récent consensus national) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : oui
CNPP	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : L'interprétation du résultat sera contextuelle et pourra éviter la réalisation d'un certain nb d'endoscopies. Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : L'interprétation du résultat sera contextuelle et pourra éviter la réalisation d'un certain nb d'endoscopies.

Volume d'actes attendus

A44

Votre organisme professionnel est-il en mesure de préciser quelle part des suspicions de rechute de MICI pourrait motiver en pratique française et en population adulte un recours à un dosage de calprotectine ? Veuillez détailler votre raisonnement en précisant s'il s'appuie sur des données de pratique ou sur un raisonnement théorique ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : 50 % Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : 20 %
CNPP	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre) Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Absence de données disponibles Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Absence de données disponibles

A45

Disposez-vous depuis votre sollicitation lors de la phase de cadrage de nouvelles données vous permettant d'estimer le volume annuel de dosages de calprotectine qu'il conviendrait d'attendre en population adulte dans ce contexte de diagnostic de rechute de MICI si cet acte venait à être inscrit à la NABM ? Veuillez détailler votre raisonnement en précisant s'il s'appuie sur des données de pratique ou sur un raisonnement théorique ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP- HGE	Réponse : non
CNPP	Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)
CNP de BM	Réponse : Absence de données disponibles

Positionnement global de votre organisme professionnel

A46

Au vu des données analysées dans ce rapport, 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 en contexte de suspicion de rechute de MICI émise auprès de sujets adultes présentant une poussée de symptômes sans selles sanglantes ni augmentation de CRP ? Veuillez argumenter le plus précisément possible votre réponse.

CNP- HGE	Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : acte validé et indiqué
-------------	--

CNPP	<p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : acte validé et indiqué</p> <p>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</p> <p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</p>
CNP de BM	<p>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale.</p> <p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale.</p>

A47 Au vu des données analysées dans ce rapport, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine fécale constitue, en consultation spécialisée de gastro-entérologie (soins secondaires ou tertiaires), un acte validé et indiqué OU un acte en recherche clinique en contexte de suspicion de rechute de MICI émise auprès de sujets adultes présentant une poussée de symptômes sans selles sanglantes ni augmentation de CRP ? Veuillez argumenter le plus précisément possible votre réponse.

CNP-HGE	<p>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : acte validé et indiqué</p> <p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : acte validé et indiqué</p>
CNPP	<p>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</p> <p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : Non compétent (Gastro-pédiatre)</p>
CNP de BM	<p>Réponse concernant la <u>maladie de Crohn</u> : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale.</p> <p>Réponse concernant la <u>rectocolite hémorragique</u> : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale.</p>

A48 Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire portant sur l'intérêt du dosage de calprotectine en population adulte pour le diagnostic de rechute de MICI ?

CNP-HGE	<p>Réponse : cela est déjà notre pratique depuis 1-2 ans mais patients doivent payer et certains n'y ont pas accès donc...</p>
CNPP	<p>Réponse : Non compétent (Gastro-pédiatre)</p>
CNP de BM	<p>Réponse : Son utilisation croissante témoigne de son intérêt dans la population étudiée.</p>

► Intérêt du dosage de calprotectine en population pédiatrique

Les questions de cette partie ciblent le diagnostic étiologique d'une poussée de symptômes digestifs non sanglants venant interrompre une phase de rémission de MICI chez des sujets pédiatriques présentant un dosage normal de protéine C réactive.

Intérêt diagnostique – sujets pédiatriques (Qa)

P1

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

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : NON

P2

Avez-vous des commentaires à apporter aux faits publiés analysés ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : En pédiatrie (notamment pour la RCH), la CRP peut être normale même en cas d'activité de la maladie et dans ce cas la VS peut être utile (Turner et col. 2011). De ce fait il n'est pas sûr que la CRP soit le meilleur marqueur de comparaison.

CNP
de BM

Réponse : NON

P3

Existe-t-il un consensus professionnel idéalement français ayant défini les niveaux minimaux de sensibilité et de spécificité de calprotectine qu'il convient d'attendre en population pédiatrique pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI lors de suspicion de rechute? Veuillez argumenter votre réponse et référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la sensibilité de calprotectine : pas compétent

Réponse concernant la spécificité de calprotectine : pas compétent

CNPP

Réponse concernant la sensibilité de calprotectine : Absence de consensus

Réponse concernant la spécificité de calprotectine : Absence de consensus

CNP
de BM

Réponse concernant la sensibilité de calprotectine : NON

Réponse concernant la spécificité de calprotectine : NON

P4

Votre organisme professionnel peut-il lister et quantifier les principales conséquences médicales imputables aux faux négatifs et aux faux positifs du dosage de calprotectine en contexte de diagnostic de rechute de MICI et en population pédiatrique ? Veuillez argumenter votre réponse et référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse concernant les faux négatifs de calprotectine : pas compétent

Réponse concernant les faux positifs de calprotectine : pas compétent

	<p><i>Réponse concernant les <u>faux négatifs de calprotectine</u> : Le risque serait de sous-traiter ou d'être faussement rassuré (Haisma et coll. 2019 à propos des problèmes en pré analytique).</i></p>
CNPP	<p><i>Réponse concernant les <u>faux positifs de calprotectine</u> : Les faux positifs risquent de pousser à majorer le traitement ou à réaliser des explorations endoscopiques à tort. Cependant ce risque est théorique en effet nous sommes dans l'hypothèse d'une suspicion de rechute et le dosage de la calprotectine serait avant une décision d'endoscopie qui était de toutes façon envisagée.</i></p> <p><i>Les seuils de normalité sont par ailleurs adaptés au contexte pédiatrique (cf. réponses au 1^{er} rapport).</i></p>
CNP de BM	<p><i>Réponse concernant les <u>faux négatifs de calprotectine</u> : retard au diagnostic de rechute si ce diagnostic reposait sur ce seul paramètre, ce qui n'est jamais le cas.</i></p> <p><i>Réponse concernant les <u>faux positifs de calprotectine</u> : une calprotectine élevée, qui ne serait pas cohérente avec le contexte clinico-biologique, ferait l'objet d'une interprétation collégiale.</i></p>

P5	<p>Dans ce contexte de manque de données publiées et de suspicion de rechute de MICI, votre organisme professionnel est-il en mesure de juger l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine en population pédiatrique pour distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?</p>
CNP-HGE	<p><i>Réponse : pas compétent</i></p>
CNPP	<p><i>Réponse : Comme rapporté, il n'existe pas de publications permettant de trancher et il n'existe pas de consensus publiés de la communauté des gastro-pédiatres et des gastro-entérologues d'adultes prenant en charge les enfants. Cependant, il faut noter que l'essentiel de ces enfants étant suivis en centre réalisant le dosage de la calprotectine fécale. Son utilisation dans la détermination des rechutes est déjà largement une réalité. Cela est d'autant plus vrai que dans de nombreux centres la pénurie d'anesthésiste rend plus complexe la réalisation d'endoscopie sous anesthésie générale pour les enfants. Et il faut également noter que le fait qu'il faille apporter les selles dans le centre hospitalier complique parfois sa réalisation.</i></p>
CNP de BM	<p><i>Réponse : A noter que les cliniciens pédiatres ont été les premiers prescripteurs de ce dosage non invasif.</i></p>

P6	<p>Avez-vous des commentaires à apporter aux recommandations de bonne pratique analysées ?</p>
CNP-HGE	<p><i>Réponse : pas compétent</i></p>
CNPP	<p><i>Réponse : Non</i></p>
CNP de BM	<p><i>Réponse : Non</i></p>

P7	<p>Avez-vous des commentaires à apporter aux évaluations technologiques analysées ?</p>
CNP-HGE	<p><i>Réponse : pas compétent</i></p>
CNPP	<p><i>Réponse : Absence de compétence pour répondre à cette question</i></p>

CNP de BM | Réponse : Les décisions prises sont dépendantes des niveaux de couverture et des choix de politique de santé des pays concernés.

P8 | **Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'intérêt diagnostique du dosage de calprotectine fécale en population pédiatrique ?**

CNP-HGE | Réponse : pas compétent

CNPP | Réponse : Pas de commentaire vis-à-vis à la réponse de P5 concernant l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale pour les rechutes. Concernant le diagnostic le dosage de la calprotectine fécale est recommandé dans certains cas en pédiatrie selon les critères révisés de Porto de l'ESPGHAN de 2014 (Levine et coll.)

CNP de BM | Réponse : Ce dosage non agressif est essentiel en population pédiatrique.

IMPACT ORGANISATIONNEL – SUJETS PEDIATRIQUES (Qb)

Observance & acceptabilité

P9 | **Avez-vous des commentaires à apporter aux données publiées analysées portant sur l'observance et l'acceptabilité du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?**

CNP-HGE | Réponse : pas compétent

CNPP | Réponse : Une étude de Queliza et col. 2018 montre que dans le cas du suivi des patients pédiatriques ayant une MICI l'acceptabilité est haute à 76.6 % et supérieure aux données de l'adulte.

CNP de BM | Réponse : cf. réponses apportées dans 1^{er} rapport.

P10 | **Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique complémentaires et idéalement françaises estimant l'observance ou à défaut l'acceptabilité de sujets pédiatriques à recourir à un prélèvement fécal en vue de doser la concentration de calprotectine dans un contexte de diagnostic de rechute de MICI ?**

CNP-HGE | Réponse : pas compétent

CNPP | Réponse : À notre connaissance absence de données pédiatriques françaises.

CNP de BM | Réponse : Non

P11

Dans ce contexte de manque de données publiées et de suspicion de rechute de MICI, votre organisme professionnel est-il en mesure de juger l'observance et l'acceptabilité du dosage de calprotectine en population pédiatrique afin de distinguer les formes endoscopiques actives et inactives de MICI ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : De manière empirique de nombreuses analyses de selles sont déjà réalisées chez l'enfant sans rencontrer de problème particulier.

CNP
de BM

Réponse : Non

P12

Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet de l'observance du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : cf. réponses apportées dans 1^{er} rapport.

Impact sur le volume d'endoscopies mises en œuvre

P13

Avez-vous des commentaires à apporter aux données publiées analysées portant sur l'impact organisationnel du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Non

P14

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données de pratique complémentaires et idéalement françaises estimant l'impact de dosages de calprotectine sur le volume d'endoscopies mises en œuvre auprès de sujets pédiatriques dans le cadre d'une suspicion de rechute de MICI ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Non

P15

Dans ce contexte de manque de données publiées, votre organisme professionnel est-il en mesure de juger l'impact du dosage de calprotectine sur le volume d'endoscopies mises en œuvre en population pédiatrique dans le cadre d'une suspicion de rechute de MICI ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non mais comme signalé précédemment de nombreux patients pédiatriques ayant une MICI sont suivis en centre ayant accès au dosage de la calprotectine fécale, de ce fait ce dosage est déjà inclus dans la prise en charge des rechutes. Par contre le fait de devoir apporter les selles complique parfois l'organisation de ce dosage.

CNP
de BM

Réponse : Le non remboursement actuel du dosage exclue toute évaluation objective.

P16

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

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : L'impact organisationnel de l'impact du dosage de la calprotectine est à évaluer dans un contexte, pour certain centre, de pénurie d'anesthésistes pédiatriques qui rend parfois difficile l'accès au bloc opératoire. De ce fait ce dosage peut aider à la décision thérapeutique et diagnostique.

CNP
de BM

Réponse : Non concernés.

CONDITIONS DE REALISATION – SUJETS PEDIATRIQUES

P17

Votre organisme professionnel considère-t-il qu'il existe une technique et un seuil de dosage de calprotectine à privilégier en pratique pour le diagnostic de rechute de MICI mené auprès de sujets pédiatriques ? Si vous préconisez un seuil ou une technique de dosage, veuillez préciser si ce seuil ou cette technique est consensuel et référencer la publication de consensus sur laquelle vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la technique de dosage : pas compétent

Réponse concernant le seuil de dosage : pas compétent

CNPP

Réponse concernant la technique de dosage : Absence de compétence

Réponse concernant le seuil de dosage : Absence de consensus fort publié. Cependant 250 µg/g semble être un seuil pertinent (par exemple Foster et coll. 2019)

CNP
de BM

Réponse concernant la technique de dosage : Non = l'interprétation doit se faire en tenant compte de la technique de dosage et de l'âge de l'enfant (cf. réponses apportées dans le 1^{er} rapport)

Réponse concernant le seuil de dosage : l'interprétation doit se faire en tenant compte de l'âge de l'enfant (cf. réponses apportées dans le 1^{er} rapport)

P18 Existe-t-il selon votre organisme professionnel des contre-indications pédiatriques spécifiques du dosage de calprotectine ? Cf. questions A₃₂ et A₃₃.

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Absence de contre-indications pédiatriques, cependant existence de faux positifs et des précautions techniques de recueil et de conservation (par exemple : Haisma et coll. 2019). Par ailleurs, dans la littérature les seuils de calprotectine fécal 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 ug/g à 6 mois et 136 ug/g à 12 mois selon Peura et col. 2018 et 135 ug/g à 12 mois et 55 ug/g à 24 mois selon Song et coll. 2017.

CNP
de BM

Réponse : Plus que des réelles contre-indications, il s'agit d'une interprétation circonstanciée face à notamment la présence d'une infection gastro-intestinale (situation fréquemment rencontrée en population pédiatrique)

P19 Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet des conditions de réalisation du dosage de calprotectine en population pédiatrique ?

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non.

CNP
de BM

Réponse : Non

POSITIONNEMENT PROFESSIONNEL GLOBAL – SUJETS PEDIATRIQUES (QA & QB)

P20 Votre organisme professionnel est-il en mesure de préciser quelle part des suspicions de rechute de MICI pourrait motiver en pratique française et en population pédiatrique un recours à un dosage de calprotectine ? Veuillez détailler votre raisonnement en précisant s'il s'appuie sur des données de pratique ou sur un raisonnement théorique ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : pas compétent

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : pas compétent

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn et rectocolite hémorragique : Non, comme il a été signalé, il n'existe pas de consensus, cependant de manière empirique il s'agit de patients présentant une maladie de Crohn ou une RCH et ayant une suspicion de rechute sans signe patent, cela ne concernerait donc qu'une fraction des patients.

CNP
de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : Absence de données disponibles

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Absence de données disponibles

P21 Disposez-vous depuis votre sollicitation lors de la phase de cadrage de nouvelles données vous permettant d'estimer le volume annuel de dosages de calprotectine qu'il conviendrait d'attendre en population pédiatrique dans ce contexte de diagnostic de rechute de MICI si cet acte venait à être inscrit à la

NABM ? Veuillez détailler votre raisonnement en précisant s'il s'appuie sur des données de pratique ou sur un raisonnement théorique ; veuillez référencer le cas échéant les publications sur lesquelles vous vous appuyez.

CNP-
HGE

Réponse : pas compétent

CNPP

Réponse : Non. De manière empirique environ 10 % des 210 000 sujet Français ayant une MICI sont des enfants et le taux de rechute est de 50-60 % sur 5 ans (Stordal et coll. 2004). Cela ferait une borne maximale d'environ 2000-3000 patients ayant une rechute par an. Il faudrait soustraire les patients n'ayant pas besoin du dosage pour le diagnostic et rajouter ceux qu'avait pas de rechute. Il faudrait également tenir compte de combien de dosages seraient demandés pour un patient.

CNP
de BM

Réponse : Absence de données disponibles

P22

Au vu des données analysées dans ce rapport, 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 en contexte de suspicion de rechute de MICI émise auprès de sujets pédiatriques présentant une poussée de symptômes sans selles sanglantes ni augmentation de CRP ? Veuillez argumenter le plus précisément possible votre réponse.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : pas compétent

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : pas compétent

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : une grande partie des patients ayant une maladie de Crohn pédiatrique sont suivis par des spécialistes de ce fait il ne s'agit pas d'un acte de soins primaires

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : une grande partie des patients ayant une maladie de Crohn pédiatriques sont suivis par des spécialistes de ce fait il ne s'agit pas d'un acte de soins primaires

CNP
de BM

Réponse concernant la maladie de Crohn : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. Nous recommandons une prescription par un pédiatre ou un HGE et l'interprétation de ce résultat doit être collégiale.

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. Nous recommandons une prescription par un pédiatre ou un HGE et l'interprétation de ce résultat doit être collégiale.

P23

Au vu des données analysées dans ce rapport, votre organisme professionnel considère-t-il que le dosage de calprotectine fécale constitue, en consultation spécialisée de gastro-entérologie (soins secondaires ou tertiaires), un acte validé et indiqué OU un acte en recherche clinique en contexte de suspicion de rechute de MICI émise auprès de sujets pédiatriques présentant une poussée de symptômes sans selles sanglantes ni augmentation de CRP ? Veuillez argumenter le plus précisément possible votre réponse.

CNP-
HGE

Réponse concernant la maladie de Crohn : pas compétent

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : pas compétent

CNPP

Réponse concernant la maladie de Crohn : Dans les centres (notamment CHU) prenant en charge des maladies de Crohn pédiatrique, le dosage de la calprotectine fécale est

déjà intégré à la pratique courante. Ce dosage est donc plus qu'un acte de recherche clinique, mais il n'est pas pour autant validé. Sa centralisation rends parfois plus difficile sa réalisation.

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : Dans les centres (notamment CHU) prenant en charge des RCH pédiatrique, le dosage de la calprotectine fécale est déjà intégré à la pratique courante. Ce dosage est donc plus qu'un acte de recherche clinique, mais il n'est pas pour autant validé. Sa centralisation rends parfois plus difficile sa réalisation.

Réponse concernant la maladie de Crohn : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale.

CNP
de BM

Réponse concernant la rectocolite hémorragique : le dosage de la calprotectine étant accessible depuis plus de 15 ans, il n'est pas un acte de recherche clinique. L'interprétation de ce résultat doit être collégiale

P24 Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

CNP-
HGE *Réponse : pas compétent*

CNPP *Réponse : Non*

CNP
de BM *Réponse : Non*

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 À 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).

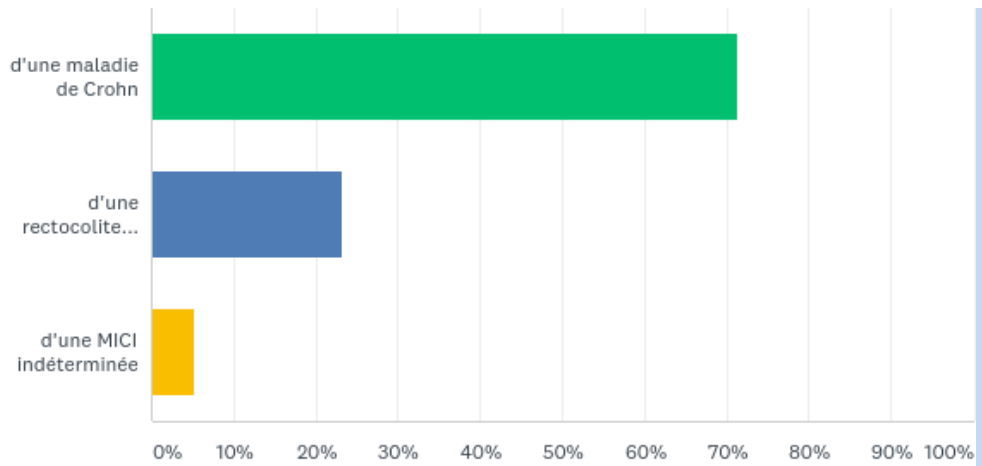
Nous avons réalisé une enquête qui permet d'avoir des réponses déclaratives et quantitatives des patients au sujet de la calprotectine : Résultats ci-dessous

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 ?

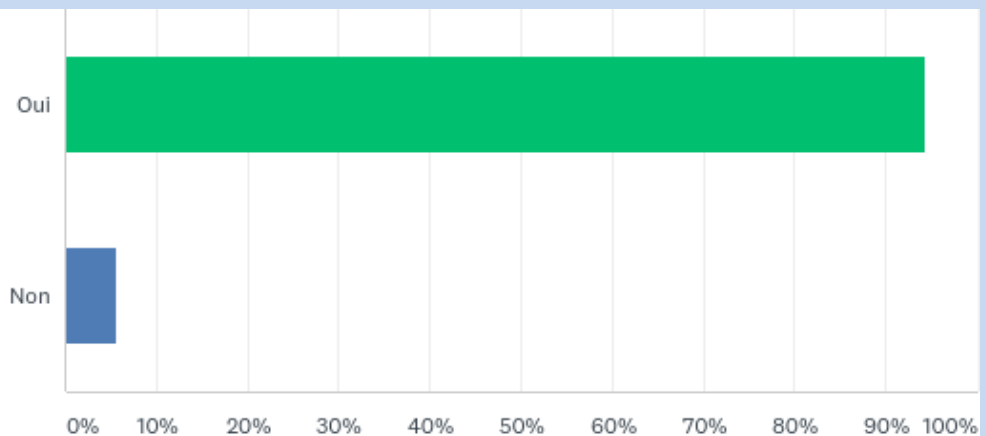
Veuillez svp le cas échéant détailler autant que possible votre raisonnement.

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.

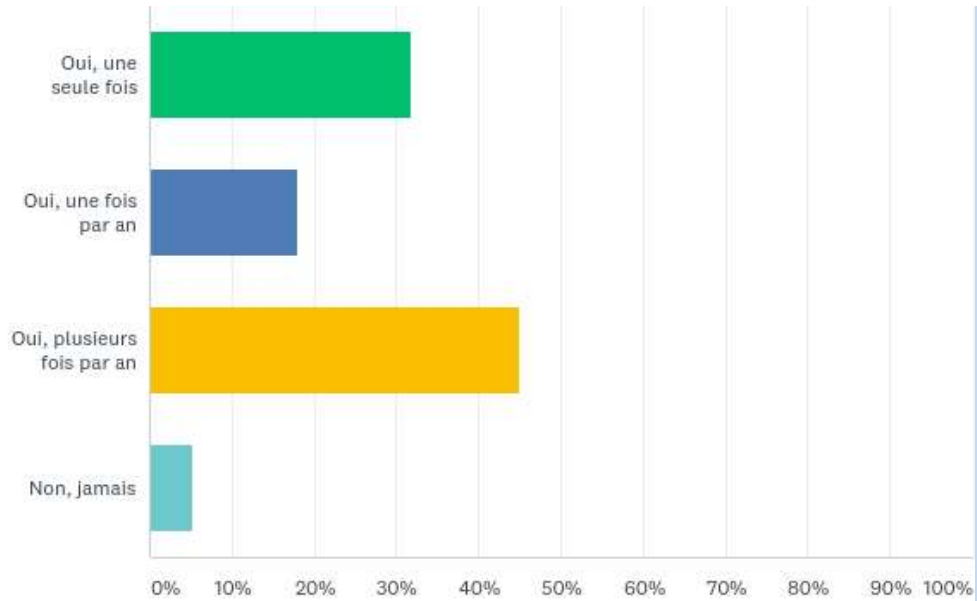


ANSWER CHOICES	RESPONSES
d'une maladie de Crohn	71.43% 175
d'une rectocolite hémorragique	23.27% 57
d'une MICI indéterminée	5.31% 13
TOTAL	245

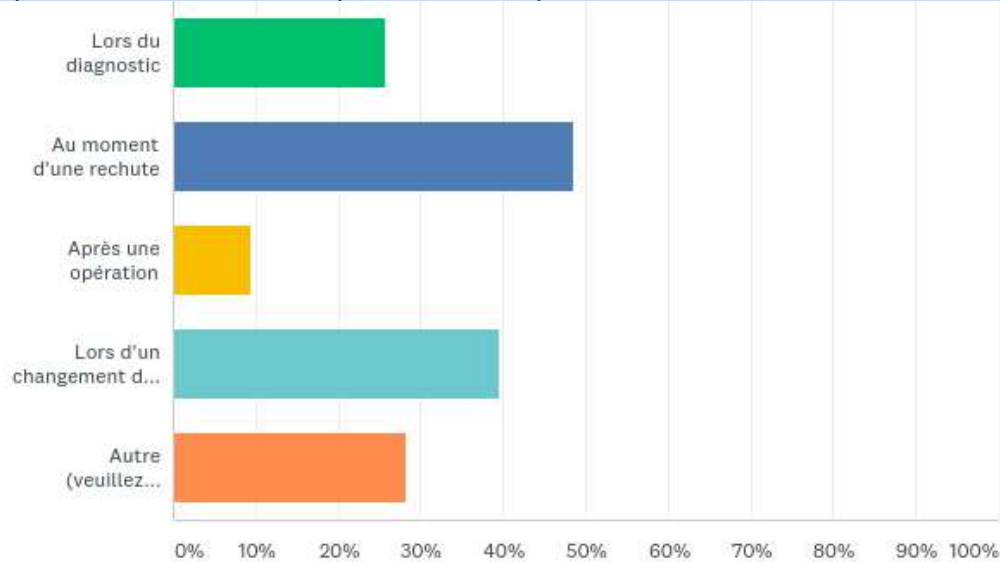
Avez-vous déjà entendu parler de la calprotectine ?



Vous a-t-on déjà prescrit une calprotectine ?



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

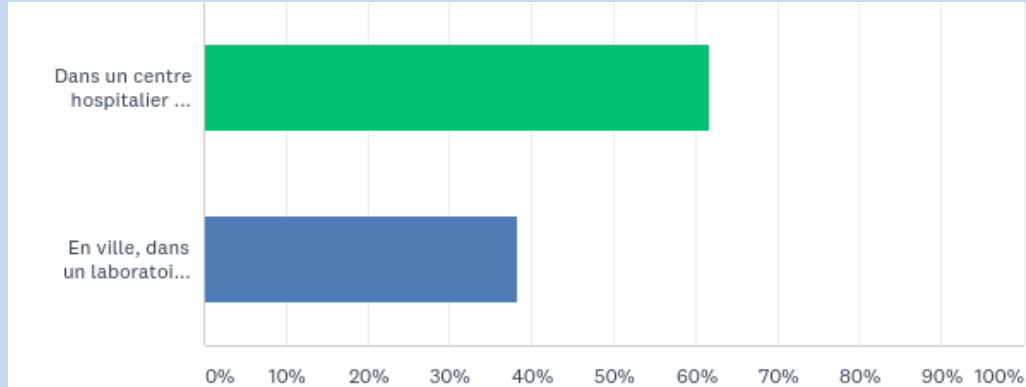


ANSWER CHOICES	RESPONSES	
Lors du diagnostic	25.71%	63
Au moment d'une rechute	48.57%	119
Après une opération	9.39%	23
Lors d'un changement de traitement	39.59%	97
Autre (veuillez préciser)	28.16%	69
Total Respondents: 245		

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 parler 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 universitaires²⁵³. Il y a de fortes chances qu'en pratique courante une majorité de malades n'a pas accès à l'examen.

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) ? Veuillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

P4

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

²⁵³ <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document> Gower Rousseau p. 70.

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

Considérez-vous que le prélèvement est simple ?



ANSWER CHOICES	RESPONSES	
Oui, c'est assez simple	90.61%	222
Non, J'ai rencontré des difficultés à faire le prélèvement	9.39%	23
TOTAL		245

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 24 h 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?

P6

Veillez préciser sur quels éléments s'appuie votre estimation.

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.

À 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 parler 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 universitaires²⁵⁴. Il y a de fortes chances qu'en pratique courante une majorité de malades n'a pas accès à l'examen.

²⁵⁴ <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document> Gower Rousseau p. 70.

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

P11

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

Réponse : OUI

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

I1

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 ?

Information diffusée (reproduction in extenso si possible) : À 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 :

I3

À votre connaissance et dans un contexte de *suspicion de rechute de MICI*, comment est justifié le recours à un dosage de calprotectine fécale auprès des patients ?

Réponse : Plus spécifique que la CRP et plus prédictif précocement

I4

À 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

I5

Certains professionnels français préconisent de ne pas changer de « technique » de dosage de calprotectine au cours du suivi de leur MICI. Les patients en sont-ils informés en pratique ? Comment perçoivent-ils cette contrainte potentielle ?

Information transmise : Nous n'avons pas connaissance de cette info.

Perception des patients : Dans la perception des patients la seule technique qui compte généralement c'est la plus pratique et la moins contraignante (mieux à la maison avec un kit adapté) → voir plus haut les commentaires des patients

I6

À 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 : À 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.

I10

Selon les informations dont vous disposez, quelle est la fréquence attendue des « faux positifs » 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.

L'évaluation menée par la HAS a constaté que l'intérêt du dosage de calprotectine faisait l'objet de jugements différents entre pays. À 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 : Nous ne pensons pas que les patients aient connaissance des différents jugements internationaux autour de la calprotectine.

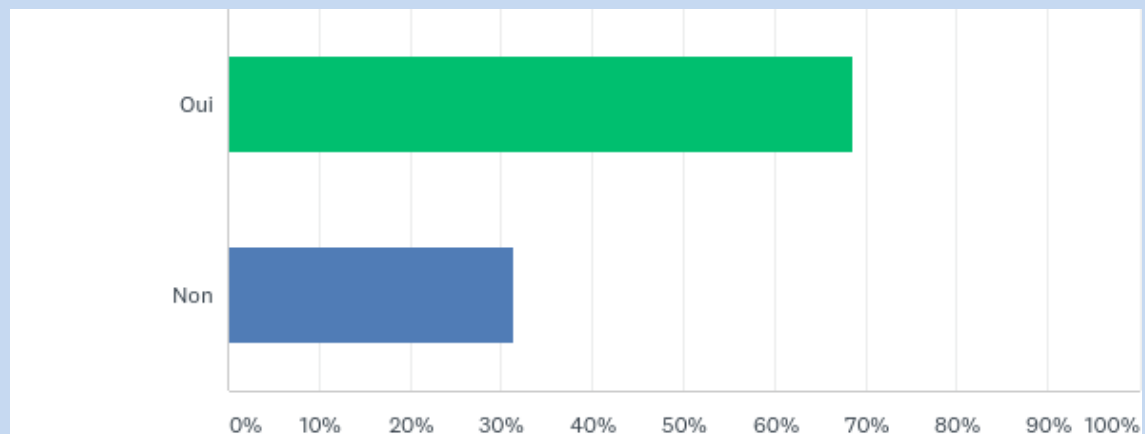
Nous pensons en revanche que les patients ont une confiance assez importante dans le dosage de la calprotectine. Plusieurs posts dans nos forums marquent en revanche une défiance envers la CRP, bon nombre d'entre eux témoignent de sa non élévation malgré une poussée avérée.

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

I11

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 s'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. À 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 : Étude CALM - Scoop du congrès

https://www.youtube.com/watch?v=gqVJUUEU_TI&list=PLKdQ5Zatbl4IuL196jszUEpDnk6Vol3U&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 ?

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

Évolution éventuelle constatée dans le temps de ces questions : cela correspond

I13

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 ?

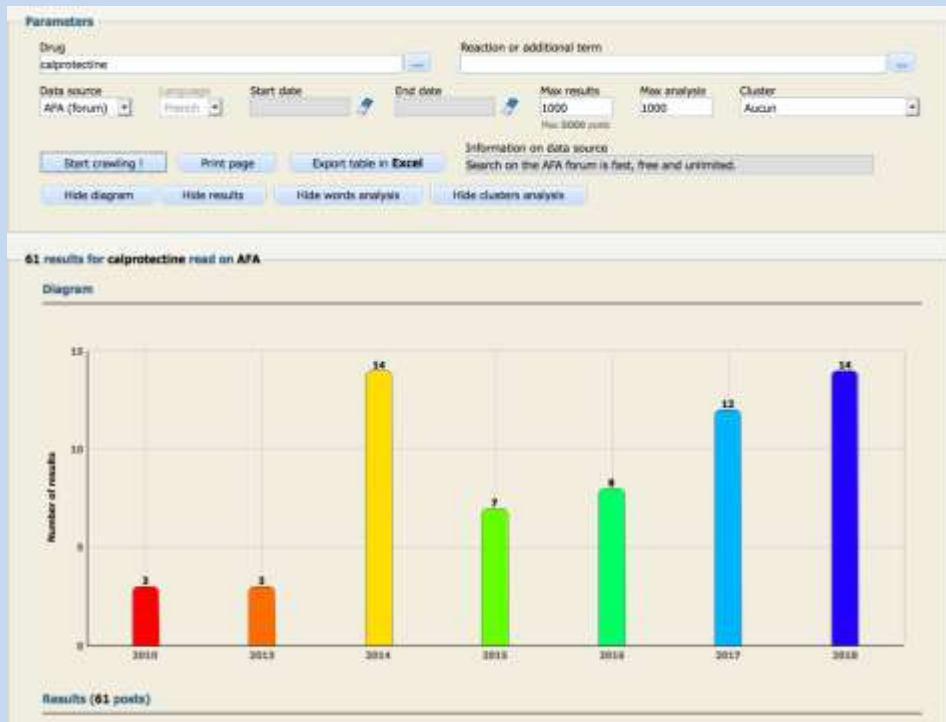
Périmètre des discussions consacrées au dosage de calprotectine :

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 : Évolution dans le temps des posts sur le sujet

I14



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) :

Informer 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 réalisée 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 lorsqu'une suspicion de rechute de MICI les amène à consulter ?

Réponse : La principale attente des patients en cas de suspicion de rechute est d'agir au plus tôt et au plus vite pour endiguer la poussée plus efficacement.

La rechute est quelque chose d'extrêmement mal vécue par les patients

A3

- “Je suis atteinte d'une recto colite hémorragique depuis maintenant quatre ans. J'ai connu des hauts et des bas dans la maladie comme la majorité d'entre vous et je suis passée par plusieurs traitements avant d'aboutir à l'Humira qui a plutôt bien fonctionné jusqu'à quelques mois. En effet, depuis un mois et demi je suis en poussée avec des douleurs atroces, etc. mais ça je pense que vous connaissez. Depuis ma rechute je n'ai plus goût à rien je perds de plus en plus l'appétit je ne mange quasiment plus du tout. J'ai le sentiment de m'enfoncer de plus en plus dans la dépression. J'ai eu plusieurs crises depuis la découverte de la maladie mais celle-là me dévaste d'autant plus que je me sens seule.”
- « Je viens de finir la phase d'induction d'Inflextra. Désormais place à une perfusion toutes les 8 semaines comme le veut le protocole.
J'ai vu que parfois, ce délai pourrait être raccourci ? Qu'en est-il de votre côté ?
Je dois avouer qu'il me tarde de la prochaine perfusion qui aura lieu le 3 août. Tellement peur de rechuter d'ici là ! »

Votre association serait-elle en mesure de préciser l'intérêt principal que les patients attendent du dosage de calprotectine fécale en contexte de suspicion de rechute de MICI ?

A4

Réponse : L'intérêt de la calprotectine fécale pour les patients dans le cadre de la rechute est de pouvoir prédire précocement une poussée, bien avant les signes cliniques et ainsi de pouvoir réajuster un traitement sans passer forcément par la case coloscopie.

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'examen 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

A7

- 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.
- 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 que 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 subtotale, 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 suspicion de rechute de MICI (questions Q2 d'évaluation) ?

Réponse :

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. À 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 ferai moins de route et donc mon énergie conservée qui m'est chère étant malade. »

Ces obstacles peuvent être facilement levés.

C2

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)

À 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).

À 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

Veuillez 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) ? Veuillez 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 **À votre connaissance, les patients rencontrent-ils actuellement des difficultés pratiques particulières de prélèvement fécal ?**

Réponse : À 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 **À 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.*

À 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...).

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

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.

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

I1 **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 ?**

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

I3

À 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 : À 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

I4

À 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 : À 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 :

À ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet de la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux négatifs » de calprotectine

I6

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 : À ma connaissance, aucune information n'est transmise aux patients au sujet de la fréquence et les conséquences potentielles de ces « faux positifs » de calprotectine

I9

L'évaluation menée par la HAS a constaté que l'intérêt du dosage de calprotectine faisait l'objet de jugements différents entre pays. À 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 : À 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 ?

Réponse globale : l'association est rarement sollicitée par des patients au sujet du dosage de calprotectine fécale.

I11 *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) :

Évolution 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 ?

Périmètre des discussions consacrées au dosage de calprotectine : 10 échanges

I12 *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).*

► **Commentaires libres de relecture des rapports provisoires (APSSII)**

C2 **Souhaitez-vous apporter d'éventuels commentaires au rapport provisoire d'évaluation consacré à l'intérêt du dosage de calprotectine fécale en contexte de suspicion de rechute de MICI (questions Q2 d'évaluation) ?**

Réponse : Les MICI et rechutes ne concernent pas les malades du SII, nous n'avons donc pas l'expertise pour nous positionner sur cette question.

Annexe 13. 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 les plus récente mentionne ce dosage.

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).

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.

Le seuil de 250 µg/mg paraît acceptable pour les experts, cette limite correspondant à peu près à celle de la rémission. L'utilisation du dosage de la calprotectine fécale permet de prédire la rechute avant qu'elle ne survienne, permettant ainsi d'éviter la survenue de complications. En revanche, il reste une inflammation légère, locale, sans complication.

Les experts ont rappelé que le premier traitement des patients avec MICI est aujourd'hui empirique, et que ce traitement est arrêté en cas de rémission profonde. La rechute survient pourtant dans 50 à 70% des cas. Un dosage de la calprotectine fécale réalisé tous les 3 mois évite les complications de rechute. Il existe de la littérature mais de faible niveau de preuve (faibles effectifs et nombreux biais des études). Le dosage de la calprotectine change les pratiques, notamment chez les enfants et les sujets jeunes, afin de réduire le recours à un examen invasif. Les pédiatres ne font plus d'endoscopies mais basent leur décisions sur l'échographie et le dosage de la calprotectine.

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. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Dignass A, Turner D, *et al.* Approaches to Integrating Biomarkers into Clinical Trials and Care Pathways as Targets for Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2019.
3. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015. Paris: CNAMTS; 2017.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
5. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756-70.
6. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741-55.
7. Hastier A, Boyer J, Vivinus MH, Piche T. Syndrome de l'intestin irritable au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales en rémission : réalité ou coïncidence ? *Hépatogastro* 2015;22(10):929-37.
8. 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.
9. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2012;107(10):1474-82.
10. Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, Bousvaros A, Ducharme P, Szigethy E, *et al.* The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19(4):826-31.
11. Berrill JW, Green JT, Hood K, Campbell AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(1):44-51.
12. Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9(2):199-212.
13. Henriksen M, Hoivik ML, Jelsness-Jorgensen LP, Moum B. Irritable Bowel-like Symptoms in Ulcerative Colitis are as Common in Patients in Deep Remission as in Inflammation: Results From a Population-based Study [the IBSEN Study]. *Journal of Crohn's & colitis* 2018;12(4):389-93.
14. Hoekman DR, Zeevenhooven J, D'Haens GR, Benninga MA. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(9):1086-90.
15. Jonefjall B, Strid H, Ohman L, Svedlund J, Bergstedt A, Simren M. Characterization of IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(9):756-e578.
16. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Moum B. Calprotectin is a useful tool in distinguishing coexisting irritable bowel-like symptoms from that of occult inflammation among inflammatory bowel disease patients

in remission. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:620707.

17. Diederens K, Hoekman DR, Hummel TZ, de Meij TG, Koot BG, Tabbers MM, *et al.* The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in paediatric inflammatory bowel disease, and the relationship with biochemical markers of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(2):181-8.

18. Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant.* Dans: *Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive.* Paris: Elsevier-Masson; 2015.

19. European Crohn's and Colitis Organisation, Gomollon F, Dignass A, Annesse 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.

20. 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 Crohns Colitis* 2017;11(6):649-70.

21. 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.

22. 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.

23. 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

24. Nancey S, Roblin X. Suivi et surveillance non invasifs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2014;64(9):1256-61.

25. Colombel JF, Shin A, Gibson PR. Functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A clinical challenge. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018.

26. 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.

27. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, *et al.* Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(10):1894-9.

28. Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(6):894-902.

29. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(4):391-405.

30. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, *et al.* Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(8):910-23.

31. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, *et al.* Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):315-22.
32. Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R, *et al.* Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2018;11:1756284818785571.
33. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, *et al.* C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):802-19; quiz 20.
34. 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>
35. Bossuyt PM, Leeflang MM. Developing criteria for including studies. Dans: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.4* [updated September 2008]. London: The Cochrane Collaboration; 2008.
36. 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
37. 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.
38. 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>
39. 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.
40. European Network for Health Technology Assessment. Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies : Eunethat; 2014. https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Meta-analysis-of-Diagnostic-Test-Accuracy-Studies_Guideline_Final-Nov-2014.pdf
41. 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.
42. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;351:h5527.
43. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, *et al.* Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1407-15.
44. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *Journal of*

gastrointestinal and liver diseases : JGLD 2018;27(3):299-306.

45. Simon EG, Wardle R, Thi AA, Eldridge J, Samuel S, Moran GW. Does fecal calprotectin equally and accurately measure disease activity in small bowel and large bowel Crohn's disease? - a systematic review. *Intestinal research* 2019.

46. Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, Munro JI, Laird S, Rankin K, *et al.* A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(9):1022-9.

47. Hosseini SV, Jafari P, Taghavi SA, Safarpour AR, Rezaianzadeh A, Moini M, *et al.* Fecal Calprotectin is an Accurate Tool and Correlated to Seo Index in Prediction of Relapse in Iranian Patients With Ulcerative Colitis. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(2):e22796.

48. European Crohn's and Colitis Organisation, Primas C, Frühwald G, Angelberger S, Allerstorfer D, Papay P, *et al.* P381. Role of fecal calprotectin in predicting ileocolonic endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. Vienna: ECCO; 2013.

49. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J* 2013;1(5):368-74.

50. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, *et al.* Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):865-72.

51. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, *et al.* Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel

diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1043-52.

52. Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, Boucher AL, Pereira B, Bommelaer G, *et al.* Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(12):1113-9.

53. Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, Goutte M, Bouvier D, Goutorbe F, *et al.* Fecal matrix metalloprotease-9 and Lipocalin-2 as biomarkers in detecting endoscopic activity in patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2017;52(7):e53-e62.

54. Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, Goutte M, Bouvier D, Goutorbe F, *et al.* Faecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as faecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(10):1069-79.

55. Faubion WA, Jr., Fletcher JG, O'Byrne S, Feagan BG, de Villiers WJ, Salzberg B, *et al.* EMERging BiomARKers in inflammatory bowel disease (EMBARCK) study identifies fecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn's disease activity: role of cross-sectional imaging. *The American journal of gastroenterology* 2013;108(12):1891-900.

56. 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.

57. Magro F, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Dias de Castro F, Tavares de Sousa H, *et al.* Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in UlceRaTIVE Colitis-the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):435-44.

58. 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.

59. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2218-24.

60. Schaffer T, Schoepfer AM, Seibold F. Serum ficolin-2 correlates worse than fecal calprotectin and CRP with endoscopic Crohn's disease activity. *J Crohns Colitis* 2014;8(9):1125-32.

61. Mankowska-Wierzbicka D, Swora-Cwynar E, Poniedzialek B, Adamski Z, Dobrowolska A, Karczewski J. Usefulness of selected laboratory markers in ulcerative colitis. *Eur Cytokine Netw* 2015;26(2):26-37.

62. Scaiola E, Scagliarini M, Cardamone C, Liverani E, Ugolini G, Festi D, *et al.* Clinical application of faecal calprotectin in ulcerative colitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(12):1418-24.

63. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(11):1929-36 e1.

64. Yamaguchi S, Takeuchi Y, Arai K, Fukuda K, Kuroki Y, Asonuma K, *et al.* Fecal calprotectin is a clinically relevant biomarker of mucosal healing in patients with quiescent ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(1):93-8.

65. Dranga M, Mihai C, Drug V, Dumitrescu G, Prelicean CC. A rapid test for assessing disease activity in ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2016;27(2):149-55.

66. Inokuchi T, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Nakarai A, Takei D, *et al.* Fecal immunochemical test versus fecal calprotectin for prediction of mucosal healing

in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1078-85.

67. Bodelier AG, Jonkers D, van den Heuvel T, de Boer E, Hameeteman W, Masclee AA, *et al.* High Percentage of IBD Patients with Indefinite Fecal Calprotectin Levels: Additional Value of a Combination Score. *Dig Dis Sci* 2017;62(2):465-72.

68. Chen JM, Liu T, Gao S, Tong XD, Deng FH, Nie B. Efficacy of noninvasive evaluations in monitoring inflammatory bowel disease activity: A prospective study in China. *World J Gastroenterol* 2017;23(46):8235-47.

69. Hassan EA, Ramadan HK, Ismael AA, Mohamed KF, El-Attar MM, Alhelali I. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23(4):238-45.

70. Jusue V, Chaparro M, Gisbert JP. Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2017.

71. Ma C, Lumb R, Walker EV, Foshaug RR, Dang TT, Verma S, *et al.* Noninvasive fecal immunochemical testing and fecal calprotectin predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(9):1643-9.

72. Shi HY, Chan FKL, Chan AWH, Higashimori A, Kyaw M, Ching JYL, *et al.* Accuracy of Faecal Immunochemical Test to Predict Endoscopic and Histological Healing in Ulcerative Colitis: A Prospective Study Based on Validated Histological Scores. *J Crohns Colitis* 2017;11(9):1071-7.

73. Vazquez Moron JM, Pallares Manrique H, Machancoses FH, Ramos Lora M, Ruiz Frutos C. Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2017;109(2):130-6.

74. Iwamoto F, Matsuoka K, Motobayashi M, Takenaka K, Kuno T, Tanaka K, *et al.* Prediction of disease activity of Crohn's disease through fecal calprotectin evaluated by balloon-assisted endoscopy. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018.
75. Mine S, Takeshima F, Akazawa Y, Matsushima K, Minami H, Yamaguchi N, *et al.* Correlation of Fecal Markers with Magnifying Endoscopic Stratification in Patients with Ulcerative Colitis Who Are in Clinical Remission. *Digestion* 2018;97(1):82-9.
76. Hiraoka S, Takashima S, Inokuchi T, Nakarai A, Takahara M, Harada K, *et al.* The novel latex agglutination turbidimetric immunoassay system for simultaneous measurements of calprotectin and hemoglobin in feces. *Intestinal research* 2018.
77. Hart L, Chavannes M, Kherad O, Maedler C, Mourad N, Marcus V, *et al.* Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2019.
78. 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.
79. Riley RD, Ahmed I, Ensor J, Takwoingi Y, Kirkham A, Morris RK, *et al.* Meta-analysis of test accuracy studies: an exploratory method for investigating the impact of missing thresholds. *Systematic reviews* 2015;4:12.
80. Ensor J, Deeks JJ, Martin EC, Riley RD. Meta-analysis of test accuracy studies using imputation for partial reporting of multiple thresholds. *Research synthesis methods* 2018;9(1):100-15.
81. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagege H, Hebuterne X. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2016.
82. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, *et al.* Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14(3):348-54 e17.
83. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;65(9):1447-55.
84. Atlam DG, Machin D, Bryant T, Gardner MJ. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guideline.* London: BMJ Books; 2000.
85. Colombet I, Touzé E. Indices de performance diagnostique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011;23(6):307-16.
86. Société française d'endoscopie digestive, Chevaux JB, Bulois P. Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc* 2013.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Société française d'endoscopie digestive, Bernardini D, Laharie D. Cicatrisation muqueuse endoscopique. *Acta Endoscopica* 2013;43(3):123-8.

91. 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.
92. Société nationale française de gastro-entérologie, Nachury M. Colite aiguë grave (RCH). Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.
93. Société nationale française de gastro-entérologie, Bourreille A. Suspicion de maladie de Crohn avec endoscopies conventionnelles normales. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.
94. Société nationale française de gastro-entérologie, Beaugerie L. Bilan du diagnostic de MICI. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.
95. 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.
96. Société nationale française de gastro-entérologie, Amiot A. Suivi endoscopique des colites. Conseil pratique. Paris: SNFGE; 2014.
97. Beaugerie L. Traitement des colites microscopiques. *Post U* 2004;157-65.
98. 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.
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. 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.
104. 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.
105. 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 Crohns Colitis* 2017;11(2):135-49.
106. 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 Crohns Colitis 2017.

107. Carbonnel F. Troisième conférence de consensus ECCO sur la RCH. Ce qui change. Post U 2017:43-7.

108. 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 Crohns Colitis 2016;10(3):239-54.

109. 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 Crohns Colitis 2015;9(1):4-25.

110. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, *et al.* European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis 2015;9(11):945-65.

111. 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 Crohns Colitis 2013;7(7):556-85.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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>

116. National Institute for Health and Care Excellence. Review of DG11: Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. London: NICE; 2016.

117. Medical Services Advisory Committee. Measurement of calprotectin as marker of bowel inflammation : MASC; 2018.

118. Confédération Suisse. Analysenliste. Berne: CS; 2018.

119. Arrêté royal modifiant l'article 24, § 1er, de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités. Moniteur Belge 2017;13.07.17:72418-9.

120. Blue Cross and Blue Shield. Fecal Calprotectin Test. Chicaco: BCBS; 2018.

121. AmeriHealth. Clinical Policy Title: Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Philadelphia: AH; 2017.

122. keystone First. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Philadelphia: KF; 2017.

123. UnitedHealthcare. Fecal calprotectin testing Minnetonka: UH; 2018.

124. Harvard Pilgrim Health Care. Fecal calprotectin testing. Massachusetts: HPHC; 2018.
125. Marechal C, Aimone-Gastin I, Baumann C, Dirrenberger B, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L. Compliance with the faecal calprotectin test in patients with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2017;5(5):702-7.
126. 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.
127. Kalla R, Boyapati R, Vatn S, Hijos G, Crooks B, Moore GT, *et al.* Patients' perceptions of faecal calprotectin testing in inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre patient-based survey. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2018:1-6.
128. Noiseux I, Veilleux S, Bitton A, Kohen R, Vachon L, White Guay B, *et al.* Inflammatory bowel disease patient perceptions of diagnostic and monitoring tests and procedures. *BMC gastroenterology* 2019;19(1):30.
129. Boschetti G. Quand et comment utiliser la calprotectine fécale au cours des MICI ? *Post'U* 2019:161-8.
130. Inoue K, Aomatsu T, Yoden A, Okuhira T, Kaji E, Tamai H. Usefulness of a novel and rapid assay system for fecal calprotectin in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1406-12.
131. Ricciuto A, Fish J, Carman N, Walters TD, Church PC, Hansen BE, *et al.* Symptoms do not correlate with findings from colonoscopy in children with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1098-105.
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. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martin-de-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.

139. 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.

140. 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.

141. Société française d'endoscopie digestive, Lachaux A. Endoscopie digestive et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en pédiatrie. *Acta Endosc* 2015:325-30.

142. 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.

143. Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, Griffiths A, Kolho KL, Dias JA, *et al.* Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee. *Gut* 2015;64(3):438-46.

144. Sun H, Vesely R, Tamini J, Sztanyi P, Papadopoulos EJ, Isaac M, *et al.* Steps toward harmonization for clinical development of medicines in pediatric ulcerative colitis-a global scientific discussion, part 1: efficacy endpoints and disease outcome assessments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):679-83.

145. Sun H, Vesely R, Lee KJ, Klein A, Ikima M, Mulberg AE. Pediatric Crohn Disease Clinical Outcome Assessments and Biomarkers: Current State and Path Forward for Global Collaboration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):368-72.

146. Queliza K, Wang MK, Kellermayer R. Compliance with fecal calprotectin testing in pediatric inflammatory bowel disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;66(6):932-3.

147. Heida A, Dijkstra A, Dantuma SK, van Rheenen PF. A Cross-sectional study on the perceptions and practices of teenagers with inflammatory bowel disease about repeated stool sampling. *J Adolescent Health* 2016;59(4):479-81.

148. El-Matary W, Abej E, Deora V, Singh H, Bernstein CN. Impact of Fecal Calprotectin Measurement on Decision-making in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr* 2017;5:7.

149. 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.

150. Shastri YM, Povse N, Schroder O, Stein J. Comparison of a novel fecal marker--fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) with fecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Clin Lab* 2008;54(9-10):389-90.

151. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):40-6.

152. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, Klug WA, Steinwurz F, Rossini LG, *et al.* Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes* 2009;2:221.

153. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1851-8.
154. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, *et al.* Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-9.
155. 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.
156. af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Farkkila M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(5):528-37.
157. Onal IK, Beyazit Y, Sener B, Savuk B, Ozer Etik D, Sayilir A, *et al.* The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(5):509-14.
158. Lobaton T, Rodriguez-Moranta F, Lopez A, Sanchez E, Rodriguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1034-42.
159. Lobaton T, Lopez-Garcia A, Rodriguez-Moranta F, Ruiz A, Rodriguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):e641-51.
160. Mooiweer E, Fidder HH, Siersema PD, Laheij RJ, Oldenburg B. Fecal hemoglobin and calprotectin are equally effective in identifying patients with inflammatory bowel disease with active endoscopic inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(2):307-14.
161. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, *et al.* Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(4):824-31.
162. Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, Lowenberg M, Ponsioen C, van den Brink G, *et al.* Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(7):841-7.
163. Kristensen V, Klepp P, Cvancarova M, Roseth A, Skar V, Moum B. Prediction of endoscopic disease activity in ulcerative colitis by two different assays for fecal calprotectin. *J Crohns Colitis* 2015;9(2):164-9.
164. 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.
165. Zittan E, Kelly O, Burns J, Stempak JM, Nguyen GC, Croitoru K, *et al.* Su1236 High fecal calprotectin correlate with active colonic disease but not with small intestinal Crohn's disease activity. *Gastroenterology* 2015;148(4 Suppl 1):S448.
166. Moniuszko A, Gluszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease: a prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med* 2017;127(5):312-8.
167. Karling P, Lundgren D, Eklof V, Palmqvist R, Hultdin J. Improved monitoring of inflammatory activity in patients with ulcerative colitis by combination of faecal tests for haemoglobin and calprotectin. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2019:1-6.
168. Carlsen K, Malham M, Hansen LF, Petersen JJH, Paerregaard A, Houen G, *et al.* Serum Calprotectin in Adolescents with Inflammatory Bowel Disease - A Pilot

- Investigation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2019;68(5):669-75.
169. Laserna-Mendieta EJ, Lucendo AJ. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: a review focused on meta-analyses and routine usage limitations. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2019.
170. Lerchova T, Hradsky O, Copova I, Potuznikova K, Gonsorcikova L, Bronsky J. The Accuracy of a Home Performed Faecal Calprotectin Test in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2019.
171. Sonoyama H, Kawashima K, Ishihara S, Kotani S, Fukuba N, Oka A, *et al.* Capabilities of fecal calprotectin and blood biomarkers as surrogate endoscopic markers according to ulcerative colitis disease type. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2019;64(3):265-70.
172. Amiriani T, Besharat S, Dadjou M, Roshandel G, Mirkarimi H, Salamat F, *et al.* Assessing the correlation of fecal calprotectin and the clinical disease activity index in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates* 2018;41(3):201-5.
173. Balint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Tizslavicz L, *et al.* How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):7.
174. Berry N, Sinha SK, Bhattacharya A, Prasad KK, Vaishnavi C, Vaiphei K, *et al.* Role of positron emission tomography in assessing disease activity in ulcerative colitis: comparison with biomarkers. *Dig Dis Sci* 2018;63:1541-50.
175. Carlsen K, Riis LB, Elsberg H, Maagaard L, Thorkilgaard T, Sorbye SW, *et al.* The sensitivity of fecal calprotectin in predicting deep remission in ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2018;53(7):825-30.
176. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Munoz JE. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy: A prospective longitudinal cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2016;52(3):229-34.
177. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, *et al.* Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med* 2018;41(1):107-18.
178. Jha AK, Chaudhary M, Dayal VM, Kumar A, Jha SK, Jha P, *et al.* Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of ulcerative colitis: An unsolved issue? *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology* 2018;2(5):207-13.
179. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Gradel KO, Friedman S, *et al.* Fecal calprotectin during pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(4):839-48.
180. Kim DJ, Jeoun YM, Lee DW, Koo JS, Lee SW. Usefulness of fecal immunochemical test and fecal calprotectin for detection of active ulcerative colitis. *Intestinal research* 2018;16(4):563-70.
181. Lee YW, Lee KM, Lee JM, Chung YY, Kim DB, Kim YJ, *et al.* The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med* 2018.
182. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Cunha R, Pinto ER, Ramos I, *et al.* Monitoring Crohn's disease activity: endoscopy, fecal markers and computed tomography enterography. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2018;11:1756284818769075.
183. Mak WY, Buisson A, Andersen MJ, Jr., Lei D, Pekow J, Cohen RD, *et al.* Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with

- ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1294-301.
184. Melmed GY, Dubinsky MC, Rubin DT, Fleisher M, Pasha SF, Sakuraba A, *et al.* Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy* 2018.
185. Morris MW, Stewart SA, Heisler C, Sandborn WJ, Loftus EV, Zello GA, *et al.* Biomarker-Based Models Outperform Patient-Reported Scores in Predicting Endoscopic Inflammatory Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(2):277-85.
186. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, *et al.* From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World journal of gastroenterology* 2018;24(33):3681-94.
187. Nakamura S, Imaeda H, Nishikawa H, Iimuro M, Matsuura M, Oka H, *et al.* Usefulness of fecal calprotectin by monoclonal antibody testing in adult Japanese with inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter study. *Intestinal research* 2018;16(4):554-62.
188. Shimoyama T, Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin level for assessing endoscopic activity and predicting future clinical course in patients with moderately active ulcerative colitis undergoing granulomonocytapheresis: a prospective cohort study. *BMC gastroenterology* 2018;18(1):120.
189. Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Akasaka R, Sato K, *et al.* Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* 2018;24(38):4384-92.
190. Walsh A, Kormilitzin A, Hinds C, Sexton V, Brain O, Keshav S, *et al.* Defining faecal calprotectin thresholds as a surrogate for endoscopic and histological disease activity in ulcerative colitis - a prospective analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2018.
191. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G, Anupindi S, *et al.* Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1089-97.
192. Zittan E, Kelly OB, Gralnek IM, Silverberg MS, Hillary Steinhart A. Fecal calprotectin correlates with active colonic inflammatory bowel disease but not with small intestinal Crohn's disease activity. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology* 2018;2(5):201-6.
193. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC, *et al.* Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):623-30.
194. Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, *et al.* Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):56-62.
195. Balint A, Berenyi A, Farkas K, Pallagi Kunstar E, Altorjay A, Csonka A, *et al.* Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(3):171-5.
196. Budzynska A, Gawron-Kiszka M, Nowakowska-Dulawa E, Spiewak J, Lesinska M, Kukla M, *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlates with clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis but fails to predict activity in Crohn's disease. *J Physiol Pharmacol* 2017;68(6):859-65.
197. Colombel JF, Keir ME, Scherl A, Zhao R, de Hertogh G, Faubion WA, *et al.* Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut* 2017;66(12):2063-8.
198. Dai C, Cao Q, Jiang M. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic

patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(9):E46-E7.

199. Fluxa D, Simian D, Flores L, Ibanez P, Lubascher J, Figueroa C, *et al.* Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. *J Dig Dis* 2017;18:634-41.

200. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, Flourie B, Draï J, Ferrari P, *et al.* Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2017;49(1):11-6.

201. Giugliano FP, Strisciuglio C, Martinelli M, Andrezzi M, Cenni S, Campione S, *et al.* Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study. *Dig Liver Dis* 2017.

202. Hiraoka S, Inokuchi T, Nakarai A, Takashima S, Takei D, Sugihara Y, *et al.* Fecal Immunochemical Test and Fecal Calprotectin Results Show Different Profiles in Disease Monitoring for Ulcerative Colitis. *Gut Liver* 2017.

203. Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, Vestergaard T, Fallingborg J, Svenningsen L, *et al.* Fecal calprotectin is not affected by pregnancy: Clinical implications for the management of pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(7):1240-6.

204. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Sonoyama H, Kazumori H, *et al.* Fecal calprotectin more accurately predicts endoscopic remission of Crohn's disease than serological biomarkers evaluated using balloon-assisted enteroscopy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(II).

205. Kittanakom S, Shajib MS, Garvie K, Turner J, Brooks D, Odeh S, *et al.* Comparison of Fecal Calprotectin Methods for Predicting Relapse of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:1450970.

206. Kolho KL, Pessia A, Jaakkola T, de Vos WM, Velagapudi V. Faecal and Serum

Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(3):321-34.

207. Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, Takou A, Nikou J, Maropoulos G, *et al.* Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(41):7387-96.

208. Lee SH, Kim MJ, Chang K, Song EM, Hwang SW, Park SH, *et al.* Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):110.

209. 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.

210. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(9):1600-4.

211. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A, Mustonen H, Farkkila M. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3123-30.

212. Roblin X, Boschetti G, Duru G, Williet N, Deltedesco E, Phelip JM, *et al.* Distinct thresholds of infliximab trough level are associated with different therapeutic outcomes in patients with inflammatory bowel disease: A prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(II):2048-53.

213. Thorsvik S, Damas JK, Granlund AV, Flo TH, Bergh K, Ostvik AE, *et al.* Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(1):128-35.

214. Basirat V, Azizi Z, Javid Anbardan S, Taghizadeh Asl M, Farbod Y, Teimouri A, *et al.* Accuracy of ^{99m}Tc (V)-Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy and Fecal Calprotectin Compared with Colonoscopy in Localizing Active Lesions in Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis* 2016;8(3):212-8.
215. Delefortrie Q, Schatt P, Grimmelprez A, Gohy P, Deltour D, Collard G, *et al.* Comparison of the Liaison(R) Calprotectin kit with a well established point of care test (Quantum Blue - Buhlmann-Alere(R)) in terms of analytical performances and ability to detect relapses amongst a Crohn population in follow-up. *Clin Biochem* 2016;49(3):268-73.
216. Dolinsek J, Riznik P, Sabath L, Micetic-Turk D. Fecal calprotectin as a marker of the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(7-8):253-9.
217. Ferreira-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Pena C, Benitez Estevez AJ, *et al.* Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50(2):147-51.
218. Jonefjall B, Ohman L, Simren M, Strid H. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological well-being. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(11):2630-40.
219. Kanmura S, Hamamoto H, Morinaga Y, Oda K, Fujita T, Arima S, *et al.* Fecal human neutrophil peptide levels correlate with intestinal inflammation in ulcerative colitis. *Digestion* 2016;93(4):300-8.
220. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Oshima N, Kazumori H, *et al.* Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2016;16:47.
221. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Crohns Colitis* 2016;10(7):786-94.
222. Li Z, Long Y, Bai M, Li J, Feng Z. Neutrophil and eosinophil granule proteins as potential biomarkers of assessing disease activity and severity in patients with ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2016;30(5):776-8.
223. Lundgren D, Rutegard J, Eklof V, Palmqvist R, Karling P. Patients with longstanding ulcerative colitis in remission do not have more irritable bowel syndrome-like symptoms than controls. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):139.
224. Lykowska-Szuber L, Klimczak K, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Michalak M, *et al.* Diagnostic importance of faecal markers in long-term monitoring of anti-TNF-alpha therapy in primary responders with Crohn's disease. *Prz Gastroenterol* 2016;11(4):232-8.
225. Magro F, Lopes SI, Lopes J, Portela F, Cotter J, Lopes S, *et al.* Histological Outcomes and Predictive Value of Faecal Markers in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Patients Receiving Infliximab. *J Crohns Colitis* 2016;10(12):1407-16.
226. 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.
227. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with Ulcerative colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2016;150(1):96-102.
228. Palone F, Vitali R, Cucchiara S, Mennini M, Armuzzi A, Pugliese D, *et al.* Fecal HMGB1 reveals microscopic inflammation in adult and pediatric patients with inflammatory

- bowel disease in clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(12):2886-93.
229. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A, Mustonen H, Farkkila M. Rapid faecal tests for detecting disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 2016;46(10):825-32.
230. Theede K, Holck S, Ibsen P, Kallemose T, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Fecal calprotectin predicts relapse and histological mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1042-8.
231. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Keenan JI, *et al.* Comparison of fecal inflammatory markers in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1086-94.
232. Burri E, Beglinger C, von Felten S, Lehmann FS. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):485-91.
233. Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Szymczak A, *et al.* The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015;26(8):623-7.
234. Krzesiek E. Fecal Calprotectin as an Activity Marker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(5):815-22.
235. Lin WC, Wong JM, Tung CC, Lin CP, Chou JW, Wang HY, *et al.* Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2015;21(48):13566-73.
236. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, *et al.* The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* 2015;9(10):846-52.
237. Roszak D, Galecka M, Cichy W, Szachta P. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Adv Med Sci* 2015;60(2):246-52.
238. Stawczyk-Eder K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, *et al.* Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci* 2015;11(2):353-61.
239. Taghvaei T, Maleki I, Nagshvar F, Fakheri H, Hosseini V, Valizadeh SM, *et al.* Fecal calprotectin and ulcerative colitis endoscopic activity index as indicators of mucosal healing in ulcerative colitis. *Intern Emerg Med* 2015;10(3):321-8.
240. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takei D, Inokuchi T, *et al.* Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin Vs. fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):873-80.
241. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti G, Brandimarte G. Accuracy of rapid fecal calprotectin test in monitoring inflammatory bowel diseases under treatment with TNFalpha antagonists. *Dig Dis Sci* 2015;60(5):1406-13.
242. Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(5):549-58.
243. Eder P, Stawczyk-Eder K, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, *et al.* Association between disease duration and usefulness of fecal calprotectin measurement in patients with Crohn's disease. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(1-2):51-7.
244. Mooiweer E, Fidder HH, Siersema PD, Laheij RJ, Oldenburg B. Fecal calprotectin testing can identify ineffective colorectal cancer surveillance procedures in patients

with longstanding colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(6):1079-84.

245. Voiosu T, Bengus A, Dinu R, Voiosu AM, Balanescu P, Baicus C, *et al.* Rapid fecal calprotectin level assessment and the SIBDQ score can accurately detect active mucosal inflammation in IBD patients in clinical remission: a prospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23(3):273-8.

246. Wright EK, De Cruz P, Geary R, Day AS, Kamm MA. Fecal biomarkers in the diagnosis and monitoring of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20(9):1668-77.

247. Annahazi A, Molnar T, Farkas K, Rosztoczy A, Izbeki F, Gecse K, *et al.* Fecal MMP-9: a new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):316-20.

248. 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.

249. 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.

250. Nogueira IM, Miszputen SJ, Ambrogini Jr O, Artigiani-Neto R, Carvente CT, Zanon MI. Assessment of the response of patients with Crohn's disease to biological therapy using new non-invasive markers: lactoferrin and calprotectin. *Arq Gastroenterol* 2013;50(2):130-7.

251. Zamani H, Barzin G, Yousefinia M, Mohammadkhani A, Ostovaneh MR, Sharifi AH, *et al.* Diagnostic value of fecal calprotectin in patient with ulcerative colitis. *Middle East J Dig Dis* 2013;5(2):76-80.

252. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, *et al.* Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6(5):557-62.

253. Dranga M, Dumitrescu G, Badea M, Blaj A, Mihai C, Prelipcean CC. The semi-quantitative calprotectin rapid test--is it useful in inflammatory bowel disease? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012;116(3):761-5.

254. Komraus M, Wos H, Wiecek S, Kajor M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm* 2012;2012:608249.

255. Shaoul R, Sladek M, Turner D, Paeregaard A, Veres G, Wauters GV, *et al.* Limitations of fecal calprotectin at diagnosis in untreated pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(8):1493-7.

256. Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, *et al.* Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(8):941-8.

257. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, *et al.* Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(8):2372-7.

258. Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1788, 9-94; quiz 95.

259. Berni Canani R, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C, *et al.* Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(7):547-53.

260. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, *et al.* Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with

Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6(11):1218-24.

261. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14(10):1392-8.

262. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(10):1221-9.

263. 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.

264. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. Inflamm Bowel Dis 2007;13(9):1100-5.

265. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(3):247-55.

266. Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45(4):414-20.

267. 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.

268. de Jong NS, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in

children with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(7):566-72.

269. 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.

270. 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.

271. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, *et al.* Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005;11(12):1085-91.

272. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2004;39(10):1017-20.

273. 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.

274. 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.

275. 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.

276. 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.

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 bien-fondé de l'inscription à la NABM du dosage de calprotectine fécale pour le diagnostic de rechute de MICI chez des sujets ne présentant pas de signe clinique pathognomonique ni anomalie du dosage de CRP sérique ; l'inscription à la NABM de ce dosage permettrait d'étendre sa prise en charge par la collectivité 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.
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 (CNP-HGE) ; 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