

La calprotectine fécale, un nouvel outil pour les médecins de famille

Gaëlle Ferri-Vézina, R1 en médecine familiale
UMF du Sud de Lanaudière
Sous la supervision de Dr De Lachevrotière et
Dr Cousineau

29 mai 2015

Contexte

- Plaintes GI très fréquentes en médecine de famille
- Syndrome du colon irritable
 - Prévalence estimée à 10-15 %
 - Plus élevée chez les femmes
 - Se présente généralement entre 30-50 ans
- Maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn et colite ulcéreuse)
 - Prévalence 0,6 %
 - Pic entre 15-40 ans, possiblement deuxième 50-80 ans
- Temps d'attente pour référence en spécialité ou investigations de plus en plus long
- Besoin d'outils moins invasifs
- Stage en gastro-entérologie

La calprotectine fécale, c'est quoi ?

- Protéine liant le calcium
- Compte pour 60 % des protéines du cytosol des neutrophiles
- Marqueur d'inflammation : barrière naturelle de la muqueuse altérée en cas d'inflammation permet aux neutrophiles de se retrouver dans la lumière intestinale
- Résistant à la dégradation protéolytique faite par les bactéries du tractus intestinal
- Stable dans les selles jusqu'à 7 jours à température ambiante

Au Québec

- Avis de l'INESSS (février 2014)
 - Acceptée comme technologie de dépistage innovatrice
 - Avis de recommandation d'introduction conditionnelle
 - la production d'un algorithme pour les indications cliniques
 - Au suivi étroit des prescriptions et des résultats
 - un contrôle de la qualité interne et externe.
- Extrait Médecin du Québec, décembre 2014
 - « Distinction préliminaire entre une maladie inflammatoire de l'intestin et une atteinte fonctionnelle, évaluation de l'efficacité du traitement des maladies inflammatoires, repérage des récurrences des maladies inflammatoires.»
- Disponible à HMR et au CHUS
 - **Coût = 15 \$**

Question clinique

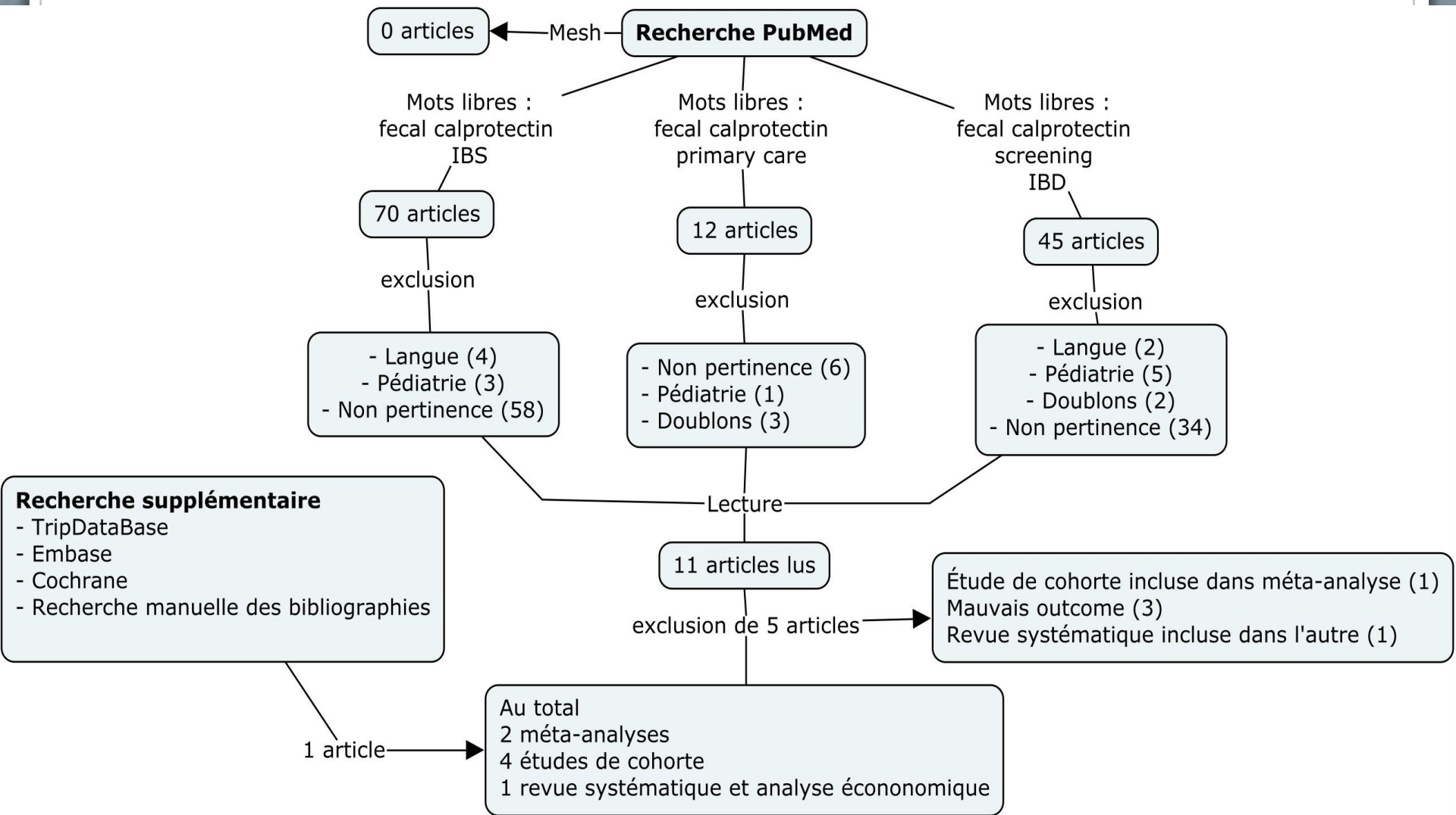
- Est-ce que le dosage de la calprotectine fécale peut permettre au médecin de famille d'exclure les maladies inflammatoires de l'intestin du diagnostic différentiel ?

PICO

- **P** : population adulte présentant des sx digestifs tels que douleur abdominale, diarrhée chronique, changement des habitudes de selles, ballonnement
- **I** : mesure de la calprotectine fécale
- **C** : colonoscopie + histologie (idéal), sinon dx clinique
- **O** : Éliminer les MII (et ainsi éviter examens invasifs)

Critères de recherche

Inclusion	Exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Langue : anglais ou français• Population adulte• Symptômes digestifs d'étiologie indéterminée• Efficacité de la calprotectine fécale à identifier MII, différencier de SCI	<ul style="list-style-type: none">• Population pédiatrique ou gériatrique• Études de suivi des MII• Dx déjà établi• Red flags



Analyse des données

Méta-analyses

- 1. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. Am J Gastroenterol. 2015*
- 1. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010*

Caractéristiques

Buts

1. Évaluer l'utilité de plusieurs marqueurs (dont la calprotectine fécale) pour différencier le SCI des MII
2. Vérifier si un test de calprotectine fécale dans l'investigation d'une MII suspectée permet de réduire le nombre de procédures endoscopiques inutiles.

Études

1. 8 études incluses, N = 1062 patients, États-Unis
2. 6 études chez les adultes, N = 670 (7 études avec population pédiatrique), Pays-Bas

Caractéristiques

- Études incluses
 - 2 se recoupent
 - 2 études exclues dans la méta-analyse de van Rheneen incluses dans Menees
- Critères d'inclusion
 1. Pas de restriction de temps ou de langue, population adulte, études de cohorte prospectives, comparaison des bio-marqueurs chez pts avec diagnostic confirmé
 2. Anglais seulement, population adulte ou pédiatrique, études de cohorte prospective, mesure de la calprotectine fécale et coloscopie et histologie, outcome = MII

Résultats

Menees et al

- À une valeur de 40 mcg/g : 1,3 % de chance d'avoir une MII. Donc, VPN de 98,7 %
- Résultats mal présentés
- Peu de données

Résultats

van Rheenen et al

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Prob pré test : 32 %	93 %	96 %	91 %	97 %
Prob pré-test : 5 %			55 %	99,8 %

En utilisant le nouvel algorithme

- Diminution des patients nécessitant une endoscopie de 67 %
- Délai dans le diagnostic de MII chez 6 %

Limitations

- Seuils non identiques (50, 100, 150)
- Pas de description des sx
- Centres tertiaires

Études de cohorte

1. *Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. JAScand J Gastroenterol. 2013*
1. *Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. Scand J Gastroenterol. 2014.*
1. *Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2012*
1. *Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. Dig Liver Dis. 2010*

Caractéristiques

	Lieu	N	Sx	But
Pavlidis et al	Clinique médecine familiale (UK)	962 pts 18-45 ans	Sx GI persistants	Organique vs non organique
Caviglia et al	Centre spécialisé en gastro-entérologie (Italie)	66 pts	Sx GI persistants	Inflammation vs pas d'inflammation (sous groupes)
Licata et al	Clinique externe de gastro-entérologie (Italie)	346 pts	Diarrhée chronique sans saignement	Inflammation vs pas d'inflammation
Meucci et al	5 centres spécialisés en gastro-entérologie (Italie)	870 pts	Référés pour coloscopie (peu importe la raison)	Corrélation entre dosage et diagnostic

Résultats

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Pavlidis et al (seuil 50 mcg/g)	82 %	77 %	28 %	98 %
Caviglia et al (seuil 50 mcg/g)	100 %*	52,4 %	70,6 %	100 %
Licata et al (seuil 150 mcg/g)	75,4 %	88,3 %	81,7 %	83,7 %
Meucci et al (seuil 50 mcg/g)	100 %**	79%	58 %	100 %

Résultats

Table II. Impact of different cut-off values of calprotectin on test performance and number of missed diagnoses/saved endoscopic investigations.

Faecal calprotectin cut-off ($\mu\text{g/g}$)	>50	>100	>125	>150	>200	>249
Sensitivity	82%	78%	71%	69%	64%	57%
Specificity	77%	91%	95%	97%	99%	99%
Negative predictive value	98%	97%	97%	97%	96%	96%
Positive predictive value	28%	49%	60%	71%	82%	93%
Fewer colonoscopies		21	34	41	47	59
Fewer flexible sigmoidoscopies		24	30	34	37	39
Missed cases of Organic disease	17	21	27	29	34	40
Missed cases of Inflammatory Bowel disease	5	6	9	9	9	11

En bref,

- Validité interne
 - Biais de sélection (Pavlidis et al)
 - Test et référence suggérés seulement
 - À l'aveugle (Meucci et al)
- Validité externe
 - 1^{re} ligne vs 2^e ligne
- Résultats statistiquement significatifs

Revue systématique et étude économique

Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013

Caractéristiques

- Faite au Royaume-Uni
- But : déterminer l'efficacité de la calprotectine fécale à différencier les MII des atteintes non-inflammatoires
- Inclusion : calprotectine fécale comme marqueur d'inflammation, pts nouvellement diagnostiqués, test de référence : colonoscopie
- 28 études incluses

Résultats

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

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

En bref,

- Immense revue systématique
 - Critères d'inclusion larges, recherche rigoureuse
 - Résultats éparpillés
- Test fiable pour identifier les MII
- Seuil idéal de 50 mcg/g pour assurer un maximum de sensibilité
- En première ligne, excellente valeur prédictive négative donc peut permettre de confirmer le dx de SCI et ainsi éviter investigations invasives

Analyse critique

- Points faibles
 - Une seule étude en première ligne
 - Hétérogénéité des patients (sx, référence)
- Points forts
 - N importants
 - Valeurs constantes
 - Efficacité clinique démontrée dans différents contextes

Conclusion

- Test fiable permettant au médecin de différencier les atteintes fonctionnelles des atteintes inflammatoires
- Zones grises et limites
- Bonne sensibilité, excellente valeur prédictive négative
- Plus sensible et spécifique de VS/CRP
- Impact économique
 - Relativement peu coûteux (surtout comparé à une colonoscopie!)
- Impact sur la santé publique
 - Diminution du temps d'attente, priorisation des cas importants

Références

- Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. **A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS.** Am J Gastroenterol. 2015 Mar;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6. Epub 2015 Mar 3.
- Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. **Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis.** BMJ. 2010 Jul 15;341:c3369. doi: 10.1136/bmj.c3369
- 1. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble. **Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care.** JA Scand J Gastroenterol. 2013 Sep;48(9):1048-54. doi: 10.3109/00365521.2013.816771. Epub 2013 Jul 24
- 2. Caviglia GP, Pantaleoni S, Touscoz GA, Adriani A, Rosso C, Smedile A, Pellicano R, Astegiano M, Bresso F. **Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders.** Scand J Gastroenterol. 2014 Dec;49(12):1419-24. doi: 10.3109/00365521.2014.934913. Epub 2014 Nov 5.
- 3. Licata A, Randazzo C, Cappello M, Calvaruso V, Butera G, Florena AM, Peralta S, Cammà C, Craxi A. **Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea.** J Clin Gastroenterol. 2012 Jul;46(6):504-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e318248f289.
- 4. Meucci G, D'Inca R, Maieron R, Orzes N, Vecchi M, Visentini D, Minoli G, Dal Pont E, Zilli M, Benedetti E, Virgilio T, Tonutti E. **Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study.** Dig Liver Dis. 2010 Mar;42(3):191-5. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.002. Epub 2009 Aug 19.

Références

- *Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, Clar C, Johnston R. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013 Nov;17(55):xv-xix, 1-211. doi: 10.3310/hta17550.*
- INESSS. DOSAGE DE LA CALPROTECTINE CALE (RENCE – 2013-03-005) Avis d' valuation. Disponible au https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Dosage_calprotectine_fecal_e.pdf
- Letendre, Éline, Pelletier, Pascal. **À vos requêtes, prêts, prescrivez!**. *Le Médecin du Québec*, volume 49, numéro 12, décembre 2014, p. 46-47
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale. Juin 2009. Disponible au http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/fr/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome_fr.pdf
- http://www.crohnetcolite.ca/atf/cf/%7BFD6848A2-D712-46DD-A8C2-AED7F0F8C545%7D/Burden_IBD_Canada_Report_FR.pdf
- Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin. **Le fardeau des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada**. Septembre 2008. Disponible au http://www.crohnetcolite.ca/atf/cf/%7BFD6848A2-D712-46DD-A8C2-AED7F0F8C545%7D/Burden_IBD_Canada_Report_FR.pdf