



Quantum Blue[®] fCAL extended

Test quantitatif
de flux latéral

Pour utilisation en diagnostic *in vitro*

LF-CALE25 25 tests

Date de publication : 2022-07-13
Version A4



Fabricant

BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch, Suisse
Tél: +41 61 487 1212
Fax: +41 61 487 1234
info@buhlmannlabs.ch

FRANÇAIS

UTILISATION PRÉVUE

Le test BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended est un test de diagnostic *in vitro* pour la détermination quantitative de la calprotectine dans les prélèvements de selles humaines destiné à aider à l'évaluation de l'inflammation de la muqueuse intestinale. Les résultats du dosage peuvent aider au diagnostic différenciant une maladie inflammatoire organique du tractus gastro-intestinal (maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou MICI, spécifiquement maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, RCH) d'une maladie fonctionnelle (syndrome du côlon irritable ou SCI) (réf. 1-7), chez les patients souffrant de douleurs abdominales chroniques et peuvent également aider au suivi d'une MICI (réf. 7-18).

Pour utilisation en laboratoire uniquement.

Europe : pour utilisation professionnelle.

PRINCIPE DU TEST

Le test permet la mesure sélective de l'antigène de la calprotectine par un dosage immunologique de type sandwich. Un anticorps monoclonal de capture (mAb) hautement spécifique de la calprotectine est déposé sur la membrane test. Un second anticorps monoclonal, conjugué à de l'or colloïdal permettant la détection, est présent sur la bande de libération du conjugué. Il est libéré dans le système après ajout de l'échantillon de selle extrait et dilué. Le conjugué calprotectine/anti-calprotectine-or se lie à l'anticorps anti-calprotectine déposé sur la membrane test (ligne test) et le restant du conjugué or anti-calprotectine qui n'a pas réagi se lie à l'anticorps de chèvre anti-souris déposé sur la membrane test (ligne contrôle). Les intensités de signal de la ligne de test (T) et de la ligne de contrôle (C) sont mesurées quantitativement par le lecteur BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

REACTIFS FOURNIS ET PRÉPARATION

Réactifs	Quantité	Code	Commentaires
Cassette test	25 pièces	B-LFCALUS-TC	Scellée sous vide dans un sachet
Tampon d'extraction	1 flacon 125 mL	B-CAL-EX	Prêt à l'emploi
Contrôles bas* / élevé*	2 flacons 0,5 mL	B-CALE-CONSET	Prêts à l'emploi
Carte à puce RFID	1 pièce	B-CALE-RCC	Carte en plastique blanche
Carte à puce RFID	1 pièce	B-CALE-RCC720	Carte en plastique verte
Carte à code-barres	1 pièce	B-CALE-BCC	Carte en plastique à code-barres 2D

Tableau 1

* Les concentrations en calprotectine humaine native des contrôles varient en fonction des lots. Vous référer à la fiche de contrôle qualité pour les concentrations effectives.

VERIFICATION DU COFFRET

Les produits BÜHLMANN ont été fabriqués avec le plus grand soin et tous les efforts ont été pris pour assurer la livraison d'une trousse complète et performante. Cependant, nous vous conseillons de vérifier les cassettes tests et leur emballage dans la trousse, à savoir :

- Date d'expiration.
- L'état impeccable de l'emballage (par exemple absence de toute perforation pouvant être due à une manipulation incorrecte).
- L'état impeccable des cassettes (par exemple absence de rayure sur la membrane d'analyse).

Dans le cas où l'une des cassettes tests ne répond pas aux critères décrits ci-dessus, utiliser une autre cassette test.

STOCKAGE ET DUREE DE CONSERVATION DES RÉACTIFS

Réactifs non ouverts	
Conserver à 2-8 °C. Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption indiquée sur les étiquettes.	
Réactifs ouverts	
Cassette test	Les cassettes test sorties de leur sachet en aluminium doivent être utilisées dans les 4 heures.
Tampon de dilution	Conserver jusqu'à 6 mois à 2-8 °C après ouverture.
Contrôles Bas / Haut	Conserver jusqu'à 6 mois à 2-8 °C après ouverture.

Tableau 2

REACTIFS ET MATERIEL FOURNIS SELON LA DEMANDE

Dispositifs d'extraction de selles

Les dispositifs d'extraction fécale décrits dans le tableau 3 ne sont pas livrés avec le kit. Les dispositifs d'extraction sélectionnés doivent être commandés séparément.

Kits de dispositifs d'extraction	Quantité	Code
Dispositif CALEX® Cap	Conditionnement de 50, 200 ou 500 unités disponibles, chaque dispositif contenant 5 mL de tampon d'extraction Prêt à l'emploi	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 tubes, comprenant chacun spatules et fonds de tube	B-CAL-RD

Tableau 3

MATERIEL REQUIS MAIS NON FOURNI

- Vortex pour l'extraction des selles
- Pipettes de précision avec pointes jetables : 10-100 µL, 100-1000 µL et 250-2500 µL
- Centrifugeuse
- Tubes jetables en polypropylène ou polystyrène de 5 mL pour la préparation des dilutions d'échantillons
- Minuteur (facultatif)
- Quantum Blue® Reader disponible chez BÜHLMANN (code de commande : BI-POCTR-ABS)

- Papier absorbant

PRECAUTIONS

Précautions de sécurité

- Les contrôles de cette trousse contiennent des composants d'origine humaine. Bien que les tests de détection de l'antigène de surface du VHB et des anticorps des virus VHC et VIH1/2 se soient révélés négatifs, il convient de considérer les réactifs comme capables de transmettre des maladies infectieuses, et de les manipuler conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), en prenant les précautions appropriées.
- Les contrôles et le tampon d'extraction du kit contiennent des composants classés selon la réglementation (CE) n°1272/2008 : chlorhydrate de 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one (conc. $\geq 0,0015\%$), les réactifs peuvent alors provoquer des réactions cutanées allergiques (H317).
- Les échantillons des patients doivent être manipulés en respectant les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et avec les précautions requises, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des infections.
- **Réactifs :** Éviter le contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, laver immédiatement et abondamment à l'eau pour éviter tout risque d'irritation.
- Traiter les réactifs et les produits chimiques comme des déchets dangereux conformément aux lignes directrices ou aux réglementations de sécurité nationales relatives aux substances présentant un risque biologique.

Précautions techniques

Composants du kit

- Le test doit être réalisé à température ambiante (18-28°C).
- Tous les réactifs et échantillons à tester doivent être équilibrés à température ambiante (18-28 °C) avant de démarrer le dosage.
- Une fois équilibrée à température ambiante, retirer la cassette test de la pochette en aluminium. Laisser la cassette test s'équilibrer dans l'environnement du laboratoire pendant au moins 2 minutes avant de commencer le test.
- Bien mélanger (vortex) les réactifs avant utilisation.
- Les constituants ne doivent pas être utilisés au-delà de la date d'expiration imprimée sur les étiquettes.
- Ne pas mélanger des réactifs de lots différents.
- Le test est conçu pour les extraits de matières fécales préparés à l'aide du tampon d'extraction fourni dans la trousse ou avec le dispositif CALEX® Cap. L'utilisation d'autres tampons d'extraction peut entraîner des résultats incorrects.
- Ne pas démonter les cassettes test.
- Manipuler les cassettes test avec précaution. Ne pas contaminer l'orifice de chargement de l'échantillon ou la fenêtre de lecture par contact avec la peau, d'autres liquides, etc. (figure 1D).

- Veiller à maintenir une position horizontale, à plat de la cassette test pendant le dosage.

- Les cassettes test sont à usage unique.

Procédure de test

- Lire attentivement les instructions avant d'effectuer le test. Les performances du test peuvent se dégrader en cas de dilution incorrecte des réactifs, ou bien si ces derniers sont manipulés ou stockés dans des conditions autres que celles spécifiées.
- Noter qu'il y a deux générations de lecteurs : Le Quantum Blue® Reader 2^{ème} génération avec des numéros de série entre 1000 et 3000 (QB2) et le Quantum Blue® Reader 3^{ème} génération avec des numéros de série supérieurs à 3000 (QB3G).
- Le QB2 doit être allumé et programmé pour le dosage Quantum Blue® fCAL extended. Charger la méthode de dosage au moyen de la carte à puce RFID (B-CALE-RCC ou B-CALE-RCC720) avant le démarrage du test (cf. manuel du Quantum Blue® Reader).
- Le QB3G doit être allumé et programmé pour le dosage Quantum Blue® fCAL extended, soit en utilisant la carte à code-barres (B-CALE-BCC), soit par sélection dans le menu Test (mode Fast Track uniquement). Pour plus d'informations, consulter le manuel du Quantum Blue® Reader.
- Utiliser la carte à puce RFID (QB2) / la carte à code-barres (QB3G) pour modifier les paramètres du test spécifiques pour chaque lot.
- Une manipulation incorrecte des échantillons à tester peut entraîner de faux résultats.
- Afin d'obtenir des résultats fiables et quantitatifs, il est important d'homogénéiser entièrement l'échantillon de selle dans le tampon d'extraction à l'intérieur du dispositif d'extraction.
- En utilisant le tube BÜHLMANN Smart-Prep, il est important de centrifuger les extraits avant de les conserver. Centrifuger les tubes 5 min à 3000 x g. Après centrifugation, le surnageant doit être transféré dans un nouveau tube de conservation.

PRELEVEMENT, STOCKAGE DES ECHANTILLONS, STABILITE

Moins de 1 g d'échantillon primaire de selles est exigé par la procédure d'extraction. Récupérer l'échantillon de selles dans des tubes ordinaires.

Important: l'échantillon doit être collecté sans adjonction de quelque additif chimique ou biologique que ce soit.

Transport des échantillons

Les échantillons de selles doivent être reçus par le laboratoire en charge du traitement dans les 3 jours qui suivent la collecte. Les échantillons de selles peuvent être expédiés à température ambiante ou réfrigérés.

Conservation des échantillons

Les échantillons de selles doivent être réfrigérés à 2-8 °C et extraits dans les 3 jours qui suivent leur réception par le laboratoire. Ne pas stocker les échantillons à des températures élevées.

Stabilité des extraits

Les extraits de calprotectine fécale obtenus avec le dispositif CALEX® Cap sont stables à température ambiante (23 °C) pendant 7 jours et à 2-8 °C jusqu'à 15 jours. Pour un stockage plus long, congelez les extraits à -20 °C. Les extraits congelés sont stables pendant une durée pouvant aller jusqu'à 23 mois.

Les extraits CALEX® Cap peuvent être directement stockés et congelés dans le dispositif CALEX® Cap. Les extraits peuvent être soumis à quatre cycles de congélation-décongélation. Avant la mesure, laisser les extraits congelés s'équilibrer à température ambiante. Pour la réutilisation / réévaluation des extraits voir l'étape 2 dans le chapitre procédure de dosage.

Les extraits de calprotectine fécale obtenus au moyen des dispositifs BÜHLMANN Smart-Prep sont stables à 2-8 °C pendant ≤ 7 jours et à -20 °C pendant 36 mois.

PROCEDURE DE DOSAGE

La procédure de dosage se déroule en trois étapes :

1. Extraction des échantillons de selles :

La procédure d'extraction est décrite dans le manuel d'utilisation fourni avec les tubes d'extraction respectifs.

Dispositif CALEX® Cap : Les échantillons de selles liquides peuvent être directement pipetés dans le dispositif CALEX® Cap. Dévisser le bouchon bleu et pipeter 10 µL d'échantillon de selles dans le dispositif. Reboucher le dispositif CALEX® Cap et passer à l'étape d'homogénéisation au vortex conformément à la procédure d'extraction décrite et illustrée dans les instructions d'utilisation livrées avec le dispositif CALEX® Cap.

2. Préparation des extraits :

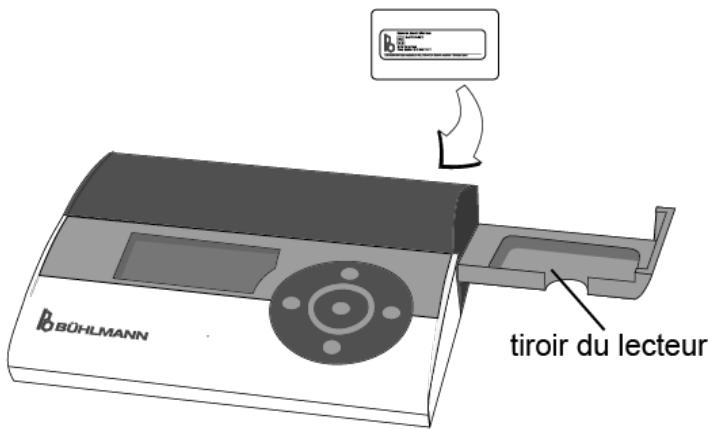
- Smart-Prep : après extraction, laisser les extraits reposer pendant 10 minutes. Diluer le surnageant au 1/10ème avec du tampon d'extraction (par exemple : 50 µL d'extrait et 450 µL de tampon d'extraction) et bien homogénéiser. Laisser les échantillons reposer pendant au moins 5 minutes à température ambiante (18-28 °C) avant de procéder à la prochaine étape (étape 3).
- Tube d'extraction CALEX® Cap : après extraction, laisser reposer les extraits pendant 10 minutes, embout blanc vers le bas. Dévisser le bouchon bleu. Le surnageant peut être utilisé sans autre dilution dans l'essai en flux latéral.

3. Dosage en flux latéral et lecture du résultat

QB2

Deux méthodes alternatives peuvent être chargées de la carte à puce RFID respective : B-CALE-RCC720 (avec minuteur interne) ou B-CALE-RCC (sans minuteur interne). Sélectionner l'une des cartes à puce RFID avant de procéder au test.

Charger les paramètres spécifiques au lot de réactif au moyen de la carte à puce RFID sur le Quantum Blue® Reader.



QB3G

Deux modes de fonctionnement différents sont proposés par BÜHLMANN pour mesurer les échantillons avec le QB3G : le mode Fast Track et le mode Fail Safe. Avant de démarrer le dosage, vérifier le mode de fonctionnement pour lequel le lecteur est programmé.

La méthode de test peut être chargée à partir de la carte à code-barres (modes Fast Track et Fail Safe) ou, en cas d'utilisation antérieure, sélectionnée depuis le menu Test (mode Fast Track uniquement). Les mesures peuvent être effectuées avec ou sans minuteur interne dans le mode Fast Track. Les mesures en mode Fail Safe peuvent uniquement être effectuées avec un minuteur interne. Suivre les instructions indiquées sur l'écran du QB3G. Consulter également les manuels de démarrage rapide du lecteur QB3G pour les modes Fast Track et Fail Safe.



3.1. Méthode avec minuteur interne

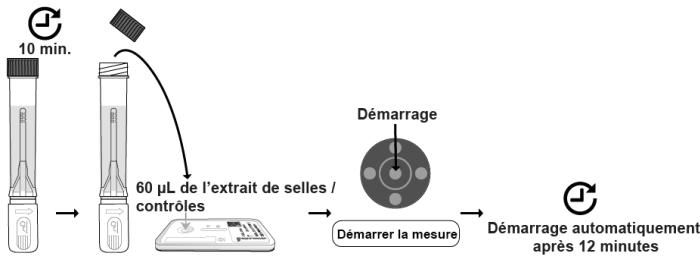
QB2: utiliser la carte à puce RFID verte B-CALE-RCC720

QB3G (mode Fast Track) : lorsque le lecteur QB3G propose d'ignorer la période d'incubation, sélectionner « NON »

QB3G (mode Fail Safe) : paramètre par défaut

- Déballer la cassette test et l'équilibrer pendant au moins 2 minutes dans l'environnement du laboratoire.
- Ajouter 60 µL d'extrait via l'orifice de chargement de la cassette test.
- Déposer la cassette test dans le tiroir du lecteur.
- Fermer le tiroir et démarrer l'analyse en appuyant sur le bouton de démarrage du lecteur QB2 ou en sélectionnant l'option «Démarrer la mesure» du lecteur QB3G.

- La lecture démarre automatiquement après un délai de 12 minutes (720 s).
- Pour les contrôles bas / élevé : Répéter l'étape 3.1 en utilisant 60 µL de contrôle à la place de l'extrait de selles diluées.



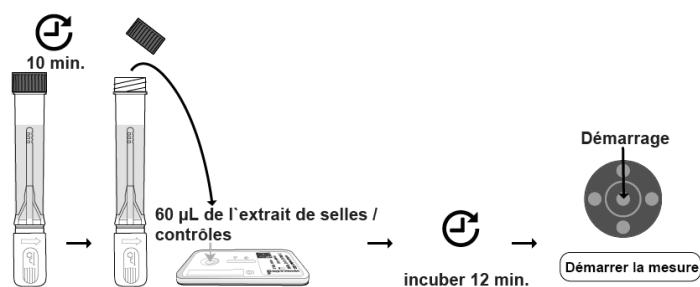
3.2. Méthode sans minuteur interne

QB2: utiliser la carte à puce RFID blanche B-CALE-RCC

QB3G (mode Fast Track): lorsque le lecteur QB3G propose d'ignorer la période d'incubation, sélectionner « OUI »

QB3G (mode Fail Safe): option non disponible

- Déballer la cassette test et l'équilibrer pendant au moins 2 minutes dans l'environnement du laboratoire.
- Déposer 60 µL d'extrait via l'orifice de chargement de la cassette test.
- Laisser incuber pendant 12 +/- 1 minutes en démarrant un minuteur externe.
- Charger la cassette test dans le tiroir du lecteur.
- Lancer immédiatement la lecture de la cassette test avec le Quantum Blue® Reader en appuyant sur le bouton de démarrage du QB2 ou en sélectionnant l'option « Démarrer la mesure » du QB3G.
- Pour les contrôles bas / élevé : Répéter l'étape 3.2 en utilisant 60 µL de contrôle à la place de l'extrait de selles diluées.



Remarque : Consulter le mode d'emploi du Quantum Blue® Reader pour prendre connaissance des fonctions de base et de la façon d'initialiser et d'utiliser les Quantum Blue® Readers, en particulier pour sélectionner les méthodes de tests et charger les paramètres spécifiques du lot à partir de la carte à puce RFID (QB2)/carte à code-barres (QB3G) sur le Quantum Blue® Reader. Vérifier que la cassette test est bien insérée dans le Quantum Blue® Reader, fenêtre de lecture en premier (figure 1D).

CONTROLE DE QUALITE

- Si la performance du dosage n'est pas corrélée avec les limites établies et que la répétition exclut toute erreur technique, on vérifiera les paramètres suivants : i)

pipetage, dispositifs de contrôle de la température et du temps, ii) date d'expiration des réactifs et iii) conditions de conservation et d'incubation.

- L'auto-vérification effectuée lors de la mise en marche du lecteur Quantum Blue® doit être valide.

VALIDATION DES RESULTATS

- Pour valider un résultat de test, la ligne de contrôle (C) doit toujours être visible (voir figures 1A et 1B). Cette ligne est uniquement utilisée comme contrôle fonctionnel du test et ne peut servir à l'interprétation de la ligne de test (T). Si la ligne de test (T) n'est pas détectable au bout de 12 minutes de temps d'incubation (figure 1A), cela signifie qu'aucune quantité détectable de calprotectine n'est présente dans l'échantillon de selle. Si une ligne de test (T) est détectable au bout de 12 minutes de temps d'incubation (figure 1B), la quantité de calprotectine présente dans l'échantillon de selle est calculée par le Quantum Blue® Reader.
- Si seule la ligne de test (T) est détectable après 12 minutes de temps d'incubation (figure 1C), le résultat du test n'est pas valable et le dosage de la calprotectine doit être répété en utilisant une cassette test.
- Dans le cas où ni la ligne de contrôle (C) ni la ligne de test (T) ne sont détectables au bout de 12 minutes de temps d'incubation (figure 1D), le résultat du test n'est pas valable et le dosage de la calprotectine doit être répété en utilisant une nouvelle cassette test.
- Étant donné que le Quantum Blue® Reader permet une évaluation quantitative des lignes de test (T) et de contrôle (C), une vérification supplémentaire de la validité de la ligne de contrôle (C) est effectuée. Si l'intensité du signal de la ligne de contrôle (C) est en dessous d'un seuil au bout de 12 minutes de temps d'incubation, le résultat du test est également non valide et le dosage de la calprotectine doit être répété en utilisant une nouvelle cassette test.

STANDARDISATION

- Il n'existe pas de matériel de référence ou de procédures de mesure de référence reconnus au niveau international ou national pour l'analyte calprotectine dans les échantillons de selles. Le dosage Quantum Blue® fCAL extended est standardisé avec le test BÜHLMANN fCAL® ELISA (code de commande : EK-CAL), qui est standardisé à l'aide d'un matériau de référence interne.
- Le lecteur Quantum Blue® Reader utilise une courbe standard spécifique du lot pour calculer la concentration de calprotectine. L'intervalle de confiance à 95% de l'incertitude combinée des calibrateurs est inférieur à 20,0%, et celui de l'incertitude combinée des contrôles est, inférieur à 30,0%.
- La gamme de mesure est comprise entre 30 et 1000 µg/g.
- Pour obtenir des résultats quantitatifs de concentration en calprotectine entre 850 et 1800 µg/g, les échantillons mesurés supérieurs à 850 µg/g peuvent être testés à nouveau avec le coffret BÜHLMANN Quantum Blue® high range (code de commande : LF-CHR25).

LIMITES

- Les réactifs fournis dans la trousse Quantum Blue® fCAL extended sont uniquement destinés à la détermination des taux de calprotectine dans des échantillons de selles humaines.
- Les dosages de la calprotectine fécale visent à contribuer, d'une part, au diagnostic permettant de distinguer une maladie organique d'une maladie fonctionnelle et, d'autre part, au suivi d'une MICI. Les résultats devraient toujours être interprétés en association avec ceux d'autres investigations cliniques et de laboratoire.
- Pour le suivi des MICI, il a été suggéré que de multiples mesures de la calprotectine fécale réalisées à des intervalles pouvant aller jusqu'à 4 semaines permettent d'obtenir la meilleure précision diagnostique dans la prédiction de la rechute clinique des patients (réf. 19-20).
- Dans de rares cas, lorsque les taux de calprotectine sont extrêmement élevés (supérieurs à 5 000 µg/g, à savoir dans la RCH aiguë), le système de test peut être sujet à un effet crochet à haute concentration. Cet effet peut se traduire par des valeurs inférieures à celles attendues de 1 000 µg/g, de la gamme de mesure. Il est conseillé d'accorder une attention particulière aux résultats dépassant 300 µg/g lorsqu'ils s'accompagnent de forts symptômes.
- Les patients qui prennent des AINS de façon régulière peuvent présenter des taux de calprotectine fécale plus élevés.
- Les résultats peuvent ne pas être cliniquement applicables aux enfants de moins de 4 ans dont les niveaux de calprotectine sont légèrement supérieurs à la normale (réf. 21-24).

INTERPRETATION DES RESULTATS

I. Différenciation entre maladie organique et maladie gastro-intestinale fonctionnelle

La détermination des niveaux de calprotectine fécale peut servir d'aide fiable et simple à la différenciation des maladies organiques des maladies gastro-intestinales fonctionnelles (réf. 1-7).

Les catégories de résultats se basent sur les données d'études cliniques mises en œuvre par BÜHLMANN et constituent des recommandations de BÜHLMANN. Tous les résultats de test doivent être interprétés en conjonction avec les informations obtenues à partir des symptômes cliniques du patient, ses antécédents médicaux et les autres résultats cliniques et biologiques :

Valeurs seuils cliniques

Les données suivantes ont été établies au moyen du test BÜHLMANN fCAL® ELISA (réf. de commande : EK-CAL). Les résultats provenant de 58 échantillons cliniques de patients diagnostiqués pour un SCI et de 131 échantillons cliniques de patients diagnostiqués pour une MICI, provenant d'une étude clinique internationale, ont été analysés pour obtenir les valeurs décrites dans le tableau 3.

Concentration en calprotectine	Interprétation	Suite
< 80 µg/g	Normale	Aucune
80 – 160 µg/g	Zone grise/frontière	Suite dans les 4 à 6 semaines
> 160 µg/g	Supérieure à la normale	Répéter le cas échéant

Tableau 4

Valeurs de calprotectine inférieures à 80 µg/g

Des valeurs de calprotectine fécale < 80 µg/g n'indiquent pas d'inflammation du tractus gastro-intestinal. Il est peu probable que les patients présentant de faibles niveaux de calprotectine nécessitent des procédures invasives visant à déterminer la cause de l'inflammation.

Valeurs de calprotectine comprises entre 80 et 160 µg/g (bornes incluses)

Des niveaux de calprotectine fécale moyens, compris entre 80 et 160 µg/g, bornes incluses, également qualifiés de niveaux dans la zone grise, ne sont pas directement révélateurs d'une inflammation active exigeant un suivi thérapeutique immédiat par des tests invasifs. Cependant, la présence d'une inflammation ne peut pas être exclue. Il est recommandé de réévaluer les niveaux de calprotectine fécale après 4 à 6 semaines pour déterminer l'état d'inflammation.

Valeurs de calprotectine supérieures à 160 µg/g

Des valeurs de calprotectine fécale supérieures à 160 µg/g indiquent une infiltration de neutrophiles dans le tractus gastro-intestinal ; ceci peut signaler la présence d'une maladie inflammatoire active. Des procédures de recherche supplémentaires et appropriées menées par des spécialistes sont suggérées pour obtenir un diagnostic clinique global.

Évaluation clinique

La capacité du test Quantum blue® fCAL extended à différencier les patients atteints de MICI des autres troubles gastro-intestinaux non inflammatoires, y compris le SCI, a été évaluée sur des échantillons cliniques collectés auprès de 278 patients et extraits avec le dispositif CALEX Cap. Cent vingt-quatre patients (124) présentaient un diagnostic final de MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ou colite indéterminée), 92 patients souffraient de SCI et 62 patients présentaient des douleurs abdominales et/ou des diarrhées, ou d'autres états non inflammatoires liés au tractus gastro-intestinal (voir tableau 5). Le diagnostic final était étayé par des résultats endoscopiques ainsi que d'autres résultats cliniques.

Une sensibilité clinique de 91,9% à 80 µg/g et une spécificité clinique de 78,6% à 160 µg/g peuvent être atteintes dans la différenciation entre MICI et les autres troubles gastro-intestinaux non inflammatoires, SCI compris. L'analyse de la courbe ROC permet d'obtenir une AUC de 0,901 (voir tableau 6).

Une sensibilité clinique de 91,9% à 80 µg/g et une spécificité clinique de 80,4% à 160 µg/g peuvent être atteintes dans la différenciation entre MICI et SCI. L'analyse de la courbe ROC permet d'obtenir une AUC de 0,913 (voir tableau 7).

La combinaison optimale des seuils pour ces pools de patients a pu être définie par analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) à 80 µg/g et 160 µg/g de calprotectine, ce qui est légèrement plus restrictif que la combinaison **du seuil bas plus sensible**

de 50 µg/g mais avec une performance de spécificité inférieure, et du seuil haut de 200 µg/g de sensibilité légèrement inférieure (tableaux 8 et 9).

II. Suivi des MICI

Seuils cliniques et évaluation

Le dosage de la calprotectine fécale constitue un moyen simple et fiable d'aider au suivi des patients atteints de MICI (réf. 7-18).

Les catégories de résultats indiquées sont des recommandations ; elles sont établies en condensant les connaissances des études publiées sur les seuils et performances cliniques. Il est recommandé aux praticiens de santé d'établir des seuils individuels pour chaque patient en déterminant le niveau "basal" de calprotectine du patient pendant les périodes de rémission.

Valeurs de calprotectine inférieures à 100 µg/g

Des niveaux de calprotectine fécale en dessous de 100 µg/g peuvent indiquer de façon fiable des patients à faible risque de rechute clinique, en rémission endoscopique pour lesquels des procédures endoscopiques invasives peuvent être évitées (réf. 7-18).

Valeurs de calprotectine comprises entre 100 et 300 µg/g

Des niveaux de calprotectine fécale entre 100 et 300 µg/g peuvent indiquer la nécessité d'un contrôle plus rapproché dans la période suivante pour évaluer les tendances d'évolution de la maladie.

Valeurs de calprotectine supérieures à 300 µg/g

En cas de niveau de calprotectine fécale supérieur à 300 µg/g, la mesure doit être répétée, et si ces niveaux élevés sont confirmés, des procédures d'investigation supplémentaires doivent être mises en œuvre (réf. 7-18).

Évaluation clinique

La corrélation entre les niveaux de calprotectine et l'état inflammatoire de la muqueuse intestinale du patient, évalué par endoscopie, a été déterminée dans trois études indépendantes utilisant les tests de calprotectine BÜHLMANN (tableau 10). La valeur diagnostique de la calprotectine dans la prédiction de la rémission et de la rechute cliniques, en fonction des symptômes du patient, des indices d'activité clinique, du recours non planifié à une intensification thérapeutique, une hospitalisation ou une intervention d'urgence, a été déterminée dans trois études utilisant les tests de calprotectine BÜHLMANN (tableau 11).

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE

Les caractéristiques de performance présentées ont été établies sur le lecteur Quantum Blue® Reader 3^{ème} génération, à l'exception de la linéarité présentée pour les deux générations de lecteurs.

Les test Quantum Blue® fCAL extended a été validé sur les instruments Quantum Blue® Reader de 2^{ème} et 3^{ème} génération. Les caractéristiques de performance indiquées s'appliquent aux deux générations de lecteurs.

Comparaison des méthodes

Biais aux points de décision clinique et biais moyen : ≤15%

L'étude de comparaison de méthodes a été réalisée conformément à la ligne directrice EP09-A3 du CLSI. Cent quatre-vingt-trois (183) échantillons de selles extraits avec le dispositif CALEX® Cap ont été mesurés pendant 10 jours avec trois lots de réactifs Quantum Blue® fCAL extended. Des valeurs de référence, avec un intervalle de concentration finale de calprotectine de 30,5 à 925,8 µg/g, ont été établies dans le cadre d'une étude clinique avec le test BÜHMANN fCAL® ELISA utilisant la méthode de pesée et d'extraction manuelle. Les résultats sont résumés dans les tableaux 12 et 13.

Précision/ Recouvrement : entre 80 % et 120 %.

Huit extraits d'échantillons de selles ont été supplémentés avec 60,2 µg/g et 120,4 µg/g de de calprotectine dans du matériel de calibration, à 5 % et 10 % du volume de l'extrait d'échantillon, respectivement. Les échantillons « baseline » ont été supplémentés avec le volume correspondant de tampon d'extraction. Les échantillons « baseline » et « baseline + supplément » ont été mesurés en 13 réplicats. Les résultats sont résumés dans le tableau 14.

Répétabilité : ≤ 25% CV

Précision intra-laboratoire : ≤25% CV

La répétabilité et la précision intra-laboratoire ont été établies conformément à la ligne directrice EP05-A3 du CLSI en utilisant un modèle d'étude de 20 jours x 2 runs x 2 réplicats. Six échantillons d'extraits de selles groupés, avec des concentrations de calprotectine allant de 49,9 à 485,0 µg/g, ont été testés. Les résultats sont résumés dans le tableau 15.

Précision entre lots : ≤25% CV

La précision inter-lots a été établie conformément à la ligne directrice EP05-A3 du CLSI en utilisant un modèle d'étude de 3 lots x 5 jours x 5 réplicats. Six échantillons d'extraits de selles groupés, avec des concentrations de calprotectine comprises entre 55,3 – 552,5 µg/g, ont été testés. Les résultats sont résumés dans le tableau 16.

Reproductibilité inter-instrument : ≤25% CV

La reproductibilité inter-instrument a été établie conformément à la ligne directrice EP05-A3 du CLSI en utilisant un modèle d'étude de 3 instruments x 5 jours x 5 réplicats. Six échantillons d'extraits de selles groupés, avec des concentrations en calprotectine comprises entre 48,5 – 502,8 µg/g, ont été testés. Les résultats sont résumés dans le tableau 17.

Limite de détection (LoD) : ≤30 µg/g

La LoD a été établie conformément à la ligne directrice EP17-A2 du CLSI en utilisant l'approche classique, l'analyse paramétrique et une LoB <20 µg/g, déterminée à l'aide d'une analyse non-paramétrique.

Limite de quantification (LoQ) : ≤ 30 µg/g

La LoQ a été établie en suivant la ligne directrice EP17-A2 du CLSI, basée sur 90 déterminations et un objectif de précision de 25 % CV.

Linéarité : 25.2 à 908.9 µg/g

La plage de linéarité du test Quantum Blue® fCAL extended a été déterminée conformément à la ligne directrice EP06-

A du CLSI. Les mesures ont été effectuées en 10 réplicats sur un total de quatre lots de réactifs. Un écart maximal par rapport à la linéarité de 20 % ou 15 µg/g, pour les échantillons inférieurs à 75 µg/g, a été autorisé. Les résultats sont résumés dans le tableau 18.

Effet crochet à haute concentration

L'effet crochet à haute concentration a été évalué sur deux lots de réactifs. Les échantillons présentant des concentrations en calprotectine allant jusqu'à 5000 µg/g ont été correctement mesurés comme supérieurs à 1000 µg/g pour tous les réplicats. Pour des échantillons présentant des concentrations en calprotectine plus élevées (6308,2 - 11214,4 µg/g), des réplicats avec des valeurs inférieures à 1000 µg/g (643,4 µg/g pour la valeur la plus faible) ont été observées.

PRÉANALYTIQUES

Reproductibilité de l'extraction – CALEX® Cap : ≤ 30% CV

La reproductibilité de l'extraction a été établie conformément à la ligne directrice EP05-A3 du CLSI en utilisant un modèle d'étude de 2 jours x 2 opérateurs x 3 lots de CALEX® Cap x 2 extractions x 3 réplicats. Huit

échantillons cliniques de selles avec des concentrations en calprotectine comprises entre 51.2 – 615.3 µg/g, ont été testés. Les résultats sont résumés dans le tableau 19.

SUBSTANCES INTERFERENTES

La sensibilité du dosage Quantum Blue® fCAL extended aux produits pharmaceutiques oraux, aux suppléments nutritionnels, à l'hémoglobine ainsi qu'aux micro-organismes entéropathologiques a été évaluée conformément à la ligne directrice EP07-A2 du CLSI, en utilisant la gamme de mesure étendue. Un biais supérieur à 20 % dans les résultats a été considéré comme une interférence.

Aucune interférence n'a été détectée avec les substances répertoriées dans le tableau 20 jusqu'aux concentrations indiquées. Aucune interférence n'a été détectée avec les micro-organismes entéropathologiques répertoriés dans le tableau 21 jusqu'aux quantités indiquées d'Unités Formant Colonie (UFC) par mL d'extrait d'échantillon de selles.

TABLEAUX ET FIGURES

Résultats des tests

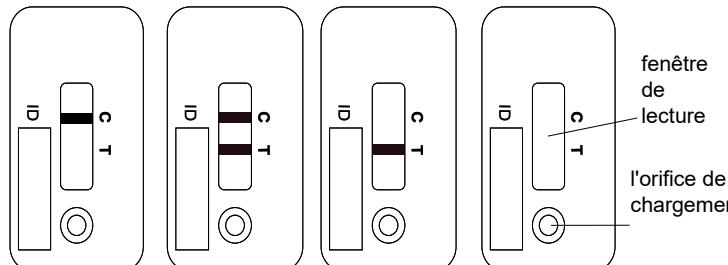


Figure 1A Figure 1B Figure 1C Figure 1D
Figure 1

Étude clinique – distinguer une maladie organique d'une maladie gastro-intestinale fonctionnelle

Diagnostic final	Répartition des résultats des patients en nombre (pourcentage) dans les intervalles de diagnostic du test Quantum Blue® fCAL extended			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Total
MICI	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
SCI	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Autres troubles GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tableau 5

MICI contre non MICI	Point de décision clinique	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilité (IC à 95 %)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Spécificité (IC à 95 %)	64.9% (56.8%, 72.4%)	78.6% (71.2%, 84.8%)
VPP (IC à 95 %)	67.9% (60.2%, 74.8%)	75.6% (67.4%, 82.5%)
VPN (IC à 95 %)	90.9% (83.9%, 95.6%)	84.6% (77.6%, 90.1%)
AUC FER (IC à 95 %)	0.901 (0.865, 0.938)	

Tableau 6

MICI contre SCI	Point de décision clinique	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilité (IC à 95 %)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Spécificité (IC à 95 %)	67.4% (56.8%, 76.8%)	80.4% (70.9%, 88.0%)
VPP (IC à 95 %)	79.2% (71.6%, 85.5%)	85.0% (77.3%, 90.9%)
VPN (IC à 95 %)	86.1% (75.9%, 93.1%)	77.1% (67.4%, 85.0%)
AUC FER (IC à 95 %)	0.913 (0.876, 0.950)	

Tableau 7

MICI contre non MICI	Point de décision clinique	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilité (IC à 95 %)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Spécificité (IC à 95 %)	50.6% (42.5%, 58.8%)	83.8% (77.0%, 89.2%)
VPP (IC à 95 %)	61.0% (53.8%, 67.9%)	79.7% (71.5%, 86.4%)
VPN (IC à 95 %)	94.0% (86.5%, 98.0%)	83.2% (76.4%, 88.7%)

Tableau 8

MICI contre SCI	Point de décision clinique	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilité (IC à 95 %)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Spécificité (IC à 95 %)	52.2% (41.5%, 62.7%)	83.7% (74.5%, 90.6%)
VPP (IC à 95 %)	73.0% (65.5%, 79.7%)	86.7% (79.1%, 92.4%)
VPN (IC à 95 %)	90.6% (79.3%, 96.9%)	74.8% (65.2%, 82.8%)

Tableau 9

non MICI – SCI + autres troubles GI

IC – intervalle de confiance

VPP – valeur prédictive positive

VPN – valeur prédictive négative

AUC FER – aire sous la courbe de fonction d'efficacité du récepteur

Etudes Cliniques – Suivi des MICI

Calprotectine1 en fonction de l'activité des MICI déterminée par endoscopie	Étude 1 Espagne (ref. 9)	Étude 2 Espagne (ref. 10)	Étude 3 Australie Nouvelle-Zélande (ref.11)
Nombre de patients et données démographiques	89 (CD ²) âges: 32-58 44% mâle	123 (UC ³) âges: 18-85 66.4% mâle	99 (CD ² after resection) âges: 29-47 46.5% mâle
Seuil	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
VPN	98%	86%	91%
VPP	76%	80.3%	53%

Tableau 10

¹ Étude 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL et Quantum Blue® fCAL high range
Étude 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² MC = patients atteints de la maladie de Crohn

³ RCH = patients atteints de rectocolite hémorragique

Etudes Cliniques – Suivi des MICI

Calprotectine1 en fonction de la rémission ou de la rechute cliniques futures	Étude 4 Royaume-uni (ref. 12)	Étude 5 Espagne (ref. 13)	Étude 6 Espagne (ref. 14)
Nombre et distribution démographique des patients	92 (MC ²) 38% mâle	30 (MC ²) thérapie par adalimumab: 24-64 43.3% mâle	33 (MC ²) 20 (RCH ³) thérapie par infliximab âges: 18-68 47.2% mâle
suivi thérapeutique après la mesure de la calprotectine	12 mois	4 mois	12 mois
Patients en rechute clinique après suivi	11%	30%	23%
Seuil	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
VPN	96.8%	100%	96.1%
VPP	27.6%	75%	68.7%

Tableau 11

¹ Étude 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Étude 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL et Quantum Blue® fCAL high range

² MC = patients atteints de la maladie de Crohn

³ UC = patients atteints de rectocolite hémorragique

TABLEAUX ET FIGURES

Comparaison des méthodes

Analyse de régression de Passing-Bablok						
Pente (IC à 95 %)	Ordonnée à l'origine ($\mu\text{g/g}$) (IC à 95 %)	Biais à 80 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95 %)	Biais à 100 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95 %)	Biais à 160 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95 %)	Biais à 300 $\mu\text{g/g}$ (IC à 95 %)	r
1.123 (1.045, 1.221)	-2.7 (-11.3, 3.6)	8.9% (4.2%, 15.3%)	9.6% (4.6%, 16.8%)	10.6% (4.3%, 19.2%)	11.4% (3.8%, 21.1%)	0.900

Tableau 12

Analyse de Bland-Altman		
Biais moyen (95 %)	LoA inférieure (IC à 95 %)	LoA supérieure (IC à 95 %)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tableau 13

Précision / Recouvrement

ID	Supplément [$\mu\text{g/g}$]	Basale moyenne [$\mu\text{g/g}$]	Valeur attendue baseline + supplément [$\mu\text{g/mL}$]	Valeur observée baseline + supplément [$\mu\text{g/g}$]	Niveau de recouvrement [%]
#1	60.2	52	112	110	99
#2	60.2	63	123	127	103
#3	60.2	63	123	131	107
#4	60.2	78	138	137	99
#5	60.2	115	175	179	102
#6	120.4	149	270	272	101
#7	120.4	221	341	341	100
#8	120.4	469	589	559	95

Tableau 14

Précision intra-laboratoire

ID	Moyenne [$\mu\text{g/g}$]	n	Intra-analyse (Répétabilité) %CV	Entre analyses %CV	Jour-à-jour %CV	Précision totale %CV
S1	49.9	80	18.2	0.0	5.3	18.9
S2	87.1	80	17.0	0.0	2.9	17.2
S3	135.7	80	11.7	8.9	0.0	14.7
S4	213.2	80	14.5	6.5	1.8	16.0
S5	337.4	80	14.8	3.2	5.0	15.9
S6	485.0	80	21.4	0.0	0.0	21.4

Tableau 15

Précision entre lots

ID	Moyenne [$\mu\text{g/g}$]	n	Intra-analyse (Répétabilité) %CV	Jour-à-jour %CV	Entre-lot %CV	Précision totale %CV
S1	55.3	75	16.6	10.0	0.0	19.4
S2	94.4	75	16.4	8.7	0.0	18.5
S3	155.2	75	20.1	2.6	2.1	20.4
S4	227.0	75	17.3	2.8	0.0	17.5
S5	361.5	75	16.9	2.5	4.8	17.7
S6	552.5	75	17.3	6.8	4.6	19.1

Tableau 16

Reproductibilité inter-instrument

ID	Mean [$\mu\text{g/g}$]	n	Intra-analyse %CV	Entre-jour %CV	Entre-opérateurs %CV	Précision totale %CV
L1	48.5	75	16.9	2.4	4.3	17.6
L2	86.9	75	12.4	5.6	0.0	13.6
L3	151.6	75	19.4	3.2	0.0	19.7
L4	224.1	75	17.5	4.2	3.5	18.3
L5	355.0	75	17.0	4.9	0.0	17.7
L6	502.8	75	19.8	7.3	4.5	21.6

Tableau 17

Linéarité

Série de dilution	Lot	Intervalle de mesure [$\mu\text{g/g}$]	R2	valeur p pour le coefficient non linéaire	Plage linéaire [$\mu\text{g/g}$]
1	M0527	15.5 to 939.1	0.911	<0.0001*	15.5 to 939.1
2	M2128	16.1 to 908.9	0.927	<0.0001*	25.2 to 908.9
3	M3048	11.7 to 972.9	0.856	0.018*	11.7 to 972.9
4	M4851	24.3 to 1004.2	0.939	<0.0001*	24.3 to 1004.2

Tableau 18 *significant

Préanalytiques Reproductibilité de l'extraction

ID	Moyenne [$\mu\text{g/g}$]	n	Intra-analyse %CV	Entre-				Total %CV
				Extraction %CV	jour %CV	lot %CV	opérateurs %CV	
S1	51.2	72	11.7	6.1	10.2	0.0	0.0	16.7
S2	63.5	72	19.0	9.9	4.3	0.0	0.0	21.9
S3	87.4	72	13.2	12.4	1.8	4.6	1.2	18.8
S4	159.5	72	16.6	0.0	5.0	0.0	2.1	17.5
S5	181.4	72	11.6	11.0	0.0	3.5	11.0	19.7
S6	270.5	72	15.1	12.5	6.6	9.6	6.4	23.7
S7	570.8	72	16.9	8.1	5.7	2.0	0.0	19.6
S8	615.3	72	17.0	8.9	9.3	0.0	0.0	21.3

Tableau 19

TABLEAUX ET FIGURES

SUBSTANCES INTERFERENTES

Nom commercial	Principe actif	Concentration mg/50 mg de selles
gyno-Tardyférone	Sulfate de fer (II) (contient 0,4 mg d'acide folique)	0.11
Prednisone	Prednisone	0.31
Imurek	Azathioprine	0.19
Salofalk	Mésalamine ; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazole	0.18
Asacol	Mésalamine ; 5-ASA	2.50
Vancocine	Vancomycine	2.00
Bactrim	Sulfamethoxazole + Triméthoprime	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloxacine	1.25
Vitamine E	Acétate de DL- α -tocophérol	0.30
Berocca	<i>B1 (1.4 mg), B2 (1.6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 µg), C (60 mg), folic acid (200 mg), nicotinamide (18 mg), pantothenic acid (6 mg), biotin (0.15 mg), calcium (120 mg), magnesium (120 mg), zinc (9.5 mg)</i>	1.06
Hémoglobine	Hémoglobine	1.25

Tableau 20

Nom	Concentration finale (UFC/mL d'extrait de selles)
<i>Escherichia coli</i>	2.9×10^6
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	8.2×10^6
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumonia</i>	4.5×10^6
<i>Citrobacter freundii</i>	5.5×10^6
<i>Shigella flexneri</i>	5.0×10^6
<i>Yersinia enterocolitica subsp. enterocolitica</i>	5.3×10^6

Tableau 21

RÉFÉRENCES

1. Fagerhol MK: *Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality.* Lancet 356, 1783-4 (2000)
2. Tibble JA et al.: *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease.* Gut 47,506-513 (2000).
3. Tibble JA et al.: *Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease.* Gastroenterol 123, 450-460 (2002)
4. Jahnsen J, Røseth AG, Aadland E.: *Measurement of calprotectin in faeces.* Tidsskr Nor Legeforen 128, 743-5 (2008)
5. Manz M et al.: *Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study.* BMC Gastroenterology 12, 5 (2012)
6. Pavlidis P. et al.: *Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care.* Scand J Gastroenterol. 48, 1048-54 (2013)
7. Konikoff MR and Denson LA: *Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis 12(6), 524-34 (2006)
8. Lin JF et al.: *Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity.* Inflamm Bowel Dis. Aug;20(8), 1407-15 (2014)
9. Lobatón T et al.: *A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease.* J Crohns Coliti, 7(12), 641-51 (2013)
10. Lobatón T et al.: *A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis.* Inflamm Bowel Dis. 19(5), 1034-42 (2013)
11. Wright EK et al.: *Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery.* Gastroenterology. 148(5), 938-947 (2015)
12. Naismith GD et al.: *A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease.* J Crohns Colitis. 8, 1022-9 (2014)
13. Ferreiro-Iglesias R et al.: *Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab.* Scand J Gastroenterol. 23, 1-6 (2015)
14. Ferreiro-Iglesias R1 et al.: *Fecal calprotectin as Predictor of Relapse in Patients with Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy.* J Clin Gastroenterol. 50(2), 147-51 (2015)
15. Guardiola J. et al.: *Fecal Level of calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis In Clinical And Endoscopic Remission.* Clinical Gastroenterology and Hepatology. 12(11), 1865-70 (2014)
16. Lasson A et al.: *Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: A prospective, randomized, controlled study.* United European Gastroenterol J. 3(1), 72-9 (2015)
17. Bressler B et al.: *Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease.* Can J Gastroenterol Hepatol. 29(7), 369-72 (2015)
18. Peyrin-BL et al.: *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target.* Am J Gastroenterol. 110, 1324-38 (2015)
19. Molander P et al.: *Does Fecal calprotectin Predict Short-Term Relapse After Stopping Tnfalpha-Blocking Agents In Inflammatory Bowel Disease Patients In Deep Remission?* Journal of Crohn's and Colitis, 33-40 (2015)
20. De Vos M et al. *Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy.* Inflamm Bowel Dis. 19, 2111-2117 (2013)
21. Fagerberg UL et al.: *Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 40, 450-5 (2005)
22. Li F. et al.: *Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months.* PLoS ONE 10(3) (2015)
23. Zhu Q. et al.: *Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years.* PLoS ONE 11 (3) (2016)
24. Peura S. et al.: *Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study.* Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 78(1-2), 120-124 (2018)

JOURNAL DES MODIFICATIONS

Date	Version	Modification
2022-07-13	A4	Mise à jour du chapitre <i>Stockage et durée de conservation des réactifs</i> Mise à jour du chapitre <i>Réactifs et matériels fournis en supplément</i> Mise à jour du chapitre <i>Avertissements et précautions</i> Inclusion des valeurs d'incertitude des calibrateurs et justification de la standardisation interne dans le chapitre <i>Standardisation</i> Mise à jour de la <i>limitation</i> concernant l'effet de crochet à haute dose Mise à jour des données de performance clinique dans le chapitre <i>Distinguer une maladie organique d'une maladie gastro-intestinale fonctionnelle, évaluation clinique</i> Mise à jour des données de performance dans le chapitre <i>Caractéristiques de performance</i> Introduction du chapitre <i>Substances interférentes</i> Révision du chapitre <i>Symboles</i> Inclusion du numéro de l'organisme notifié au marquage CE – procédure d'évaluation de la conformité selon IVDR 2017/746

RAPPORTS D'INCIDENTS DANS LES ÉTATS MEMBRES DE L'UE

En cas d'incident grave en lien avec ce dispositif, signalez-le sans délai au fabricant et à l'autorité compétente de votre État membre.

DOMMAGES PENDANT L'EXPÉDITION

Veuillez notifier votre distributeur si vous avez reçu un produit endommagé.

NOTES

SYMBOLES

Symboles	Explanation
TC	Cassette de test
BUF EX	Tampon d'extraction
CONTROL L	Contrôle bas
CONTROL H	Contrôle élevé
RCC	RFID carte à puce
BCC	Carte à code-barres

Certaines parties du kit sont protégées par les brevets EP2947459(B1) ; US10620216(B2) ; AU2015261919(B2) ; JP6467436(B2)

CE 0123