

Références de commande

Réactifs



REF		CONT
CACOL-B00	Trousse universelle	1 x 18 ml R1 + 1 x 7,5 ml R2
CACOL-H00	Trousse universelle	3 x 18 ml R1 + 3 x 7,5 ml R2
CACOL-L00	Trousse universelle	7 x 18 ml R1 + 7 x 7,5 ml R2

Autres produits nécessaires

REF		CONT
CAREK-000	Trousse de Calibrants Calprotectine (6 niveaux)	6 x 1 ml
CACOS-002	Contrôle bas Calprotectine	1 x 2 ml
CACON-002	Contrôle Calprotectine	1 x 2 ml
CACOX-002	Contrôle haut Calprotectine	1 x 2 ml
SDBUF-B00	Tampon de dilution échantillon	2 x 70 ml
SDBUF-H00	Tampon de dilution échantillon	8 x 70 ml
SDBUF-L00	Tampon de dilution échantillon	16 x 70 ml
CAL0510	Calpro EasyExtract™	50 dispositifs

Domaine d'utilisation – Destination

Le réactif de diagnostic in vitro CALPROGOLD est utilisé pour mesurer dans les selles humaines, la concentration de calprotectine fécale, une protéine neutrophile, marqueur de l'inflammation de la muqueuse intestinale. CALPROGOLD peut être utilisé comme aide au diagnostic in vitro de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII): maladie de Crohn et colite ulcéreuse, pour différencier les MII du syndrome du côlon irritable, pour déterminer l'activité de la maladie et surveiller la réponse au traitement chez les patients atteints de MII.

Intérêt médical – Validité scientifique

Différents types de maladies organiques du tractus gastro-intestinal peuvent endommager la muqueuse épithéliale intestinale (couche muqueuse). Ces dommages peuvent varier d'une perméabilité accrue de la muqueuse à une inflammation et des ulcérations. Le contenu intestinal est riche en bactéries et autres micro-organismes libérant des substances qui peuvent être toxiques ou chimiotactiques, c'est-à-dire qu'ils stimulent les leucocytes, en particulier les granulocytes neutrophiles polymorphonucléaires (PMN), à migrer dans la lumière intestinale où ils libèrent leur contenu, y compris des substances antimicrobiennes comme la calprotectine. Cette protéine constitue environ 60% des protéines totales dans le cytoplasme des PMN² et peut être estimée de manière fiable dans des échantillons fécaux stockés jusqu'à sept jours à température ambiante³. La calprotectine est une protéine liant le calcium et le zinc de 36 kDa⁴, produite par les PMN, les monocytes et les cellules épithéliales squameuses (sauf celles de la peau normale^{5,6}). Après fixation du calcium, elle peut résister à la dégradation par les enzymes leucocytaires et microbiennes^{3,7}. En rivalisant avec différentes enzymes pour des quantités limitées et locales de zinc, la calprotectine peut inhiber de nombreuses enzymes dépendantes du zinc⁸ et ainsi tuer des micro-organismes ou des cellules animales et humaines en culture^{9,10}. Différents types de maladies, par exemple les infections bactériennes, la polyarthrite rhumatoïde et le cancer, conduisent à l'activation des PMN et à une augmentation des taux de calprotectine dans le plasma, le liquide céphalo-rachidien, le liquide synovial, l'urine ou d'autres matières humaines¹.

Il est particulièrement important que la concentration de calprotectine dans les selles soit corrélée au nombre de PMN migrant dans la lumière intestinale¹¹, et qu'elle puisse être détectée de manière fiable même dans de petits échantillons de selles aléatoires (moins d'un gramme^{3,12}). En outre, les maladies organiques de l'intestin donnent une forte augmentation de la concentration en calprotectine, régulièrement cinq à plusieurs milliers de fois supérieure à la concentration chez les individus en bonne santé^{3,13,14,15}, indiquant une inflammation intestinale.

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), c'est-à-dire la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, peuvent apparaître de la petite enfance à la fin de l'âge adulte et le diagnostic est souvent retardé en raison de symptômes vagues ou d'une réticence à

effectuer une endoscopie et une biopsie. La mesure de la calprotectine CALPROGOLD peut contribuer à un diagnostic plus précoce de la MII puisque le test est généralement positif dans la MII active.

Les troubles fonctionnels comme le syndrome du côlon irritable (SCI) n'augmentent pas les concentrations de calprotectine fécale, contrairement aux troubles abdominaux organiques comme les MII. Les patients présentant des troubles abdominaux organiques et fonctionnels peuvent présenter des symptômes similaires et l'examen clinique seul peut ne pas être suffisant pour poser un diagnostic spécifique. D'autres procédures de diagnostic sont complexes, coûteuses et peuvent exposer le patient à la douleur et à d'autres risques. Un test pour la calprotectine fécale est une méthode simple, non invasive, peu coûteuse et objective qui peut aider à sélectionner les patients pour un examen supplémentaire comme l'endoscopie. Les symptômes abdominaux sont très fréquents chez les enfants et les adultes et un résultat négatif mesuré par le kit de calprotectine CALPROGOLD peut avec une forte probabilité exclure des troubles inflammatoires de l'intestin ¹³.

La guérison des muqueuses est l'objectif optimal pour le traitement des MII, et un test de calprotectine fécale peut dire quand cela a été atteint. De nombreux patients atteints de MII en rémission clinique avec des taux normaux de protéine C-réactive (CRP) ont encore une inflammation continue ¹⁶, reflétée par une augmentation de la calprotectine fécale. Ces patients ont un risque accru de rechute en quelques mois ¹⁷. Si la guérison des muqueuses peut être obtenue, le risque de rechute et la nécessité d'une chirurgie abdominale majeure seront réduits ^{18,19}. La normalisation des niveaux de calprotectine signifie que la guérison des muqueuses a été obtenue ²⁰. Le risque et la gravité des effets secondaires du traitement doivent être mis en balance avec le risque d'inflammation continue, de rechute clinique sévère et de complications.

L'importance de la guérison des muqueuses a été au centre de nombreuses revues scientifiques ²¹⁻²⁹ et des articles ³⁰⁻³⁵.

Principe de la méthode – Instruction d'utilisation

Le dosage de la Calprotectine est réalisé à l'aide du kit de réactifs listé dans la section "Références de commande" et du kit de calibration associé sur les analyseurs de biochimie. Le principe de ce test immunocolorimétrique (PECIA) inclut les étapes réactionnelles suivantes : le point zéro de la courbe d'étalonnage est déterminé avec le niveau 1 du kit de calibration. Le volume d'échantillon est ajouté au volume de tampon R1 dans une cuvette réactionnelle. Une incubation de 5 minutes à 37°C entre le tampon et l'échantillon est nécessaire pour éliminer les réactions non-spécifiques éventuelles. Après l'incubation, l'antisérum R2 est ajouté à la solution tampon R1/échantillon et une première mesure de la densité optique (DO1) est réalisée à 600 nm (longueur d'onde primaire) / 546 nm (longueur d'onde secondaire). Ensuite, une incubation de 5 minutes à 37°C est réalisée et une seconde mesure de la densité optique est consécutivement effectuée à la même longueur d'onde (DO2).

La calprotectine présente dans l'échantillon testé réagit spécifiquement avec un anticorps anti-calprotectine humaine déposé sur des nanoparticules d'or et le changement de couleur induit par la formation du complexe immun antigène-anticorps qui est mesuré est proportionnel à la concentration de calprotectine dans l'échantillon.

La courbe de calibration réalisée en mode non linéaire doit être validée à l'aide des contrôles associés (voir références dans la section " Références de commande ").

Pour éviter d'éventuelles contaminations croisées, des lavages peuvent être programmés dans l'analyseur. Veuillez vous référer à l'application détaillée fournie par Calpro AS et au manuel d'utilisation de l'analyseur.

Pour plus d'informations, référez-vous à l'application fournie par Calpro AS. Les performances des applications non validées par Calpro AS ne sont pas garanties.

Type de test	Dilution de l'échantillon	Volume d'échantillon dilué	Volume tampon R1	Temps incubation	Volume tampon or R2	Lecture DO 1 (primaire / secondaire)	Temps incubation	Lecture DO 2 (primaire / secondaire)
ENDPOINT	10x*	20 µl	180 µl	5 minutes	75 µl	600 nm / 546 nm	5 minutes	600 nm / 546 nm

* Dilution 10x des contrôles et des échantillons. Les calibrateurs ne doivent pas être dilués.

Note :

- Avant de charger l'analyseur, la centrifugation n'est pas nécessaire pour l'extrait fécal réalisé avec le dispositif Easy Extract™ mais cette étape peut être réalisée sans impact sur la détermination de la concentration de Calprotectine.
- En fonction de l'analyseur, les tubes Easy Extract™ peuvent être placés directement sur le portoir échantillon. Si ce n'est pas le cas, il est alors nécessaire de transvaser leur contenu dans des cupules échantillons adaptées au système utilisé.

Mise en garde et précautions d'emploi

- Pour usage diagnostic in vitro uniquement.
- Doit être manipulé par du personnel habilité sous la responsabilité d'un biologiste.
- Les produits d'origine humaine ont subi un dépistage négatif concernant les anticorps anti-VIH 1 et 2, les anticorps anti-VHC et l'Ag HBs mais doivent cependant être manipulés et éliminés comme des produits potentiellement infectieux.
- Risques environnementaux : suivre toutes les réglementations locales en vigueur pour une élimination en toute sécurité.
- Ces produits contiennent de l'azide de sodium. Les produits contenant de l'azide de sodium doivent être manipulés avec précaution: éviter l'ingestion et le contact avec la peau ou les muqueuses.
- L'azide de sodium devient explosif au contact de métaux lourds comme le cuivre ou le plomb.
- Les fiches de données de sécurité sont disponibles sur demande pour les professionnels.

Echantillons

Conditions de collecte

Prélever les échantillons selon les techniques de laboratoires classiques et, à cette fin, utiliser uniquement des procédures, des tubes ou récipients de recueil appropriés. Se référer aux instructions d'utilisation du fabricant du système de collecte des échantillons.

La calprotectine étant très stable dans les selles, les patients peuvent prélever de petits échantillons fécaux à domicile.

Recueillir 1 à 5 g (environ une cuillerée à thé), le placer dans un récipient propre approprié et le livrer au laboratoire dès que possible mais dans les quatre jours. Lorsqu'il est placé dans un conteneur approuvé pour le transport, il peut être envoyé par courrier ordinaire, c'est-à-dire qu'aucune réfrigération n'est nécessaire. L'exposition à des températures supérieures à 25°C doit être évitée.

Les échantillons peuvent également être conservés congelés, à -20°C ou moins, jusqu'à la livraison ou à l'envoi. Les échantillons congelés doivent être décongelés et équilibrés à température ambiante avant l'extraction et les tests. Notez que la congélation d'échantillons fécaux peut dans certains cas entraîner une augmentation des niveaux de calprotectine, probablement en raison de la libération des granulocytes.

Remarque: avant de commencer l'extraction, l'échantillon de selles doit être bien homogénéisé à l'aide, par exemple, d'une spatule, avant de prélever la petite quantité pour l'extraction.

Pour l'extraction, nous recommandons l'utilisation de Calpro EasyExtract™ conformément à la notice d'utilisation. D'autres méthodes et dispositifs, validés par le client, peuvent être utilisés.

- Extraction à l'aide du Calpro EasyExtract™

Mode d'emploi: veuillez lire la notice du produit n ° CAL0510



(Calpro AS, Product No. CAL0510)

Type d'échantillon

Matières fécales

Conservation et stabilité des échantillons

- Avant extraction :

Température	Stabilité
2 – 25°C	5 jours
- 20 °C	2 ans

Ces informations proviennent de données internes.

- Après extraction avec Calpro EasyExtract™ :

Température	Stabilité
2 – 8°C	7 jours
8 – 25°C	5 jours

Ces informations proviennent de données reprises dans la fiche technique des Calpro EasyExtract™. Il est de la responsabilité du laboratoire d'utiliser toutes les références disponibles et/ou ses propres études pour déterminer les critères de stabilité spécifiques à son laboratoire.

Réactifs

Composition et concentrations / Conservation

Composants actifs :

Réactif R1 : aucun.

Réactif R2 : Suspension de particules d'or recouvertes d'anticorps monoclonaux dirigés contre la calprotectine humaine (souris).

Autres composants :

Réactif R1 : tampon, polymère, sel inorganique et conservateur.

Réactif R2 : tampon, sel inorganique et conservateur.

Température de conservation :

Réactif R1 : 2 - 8 °C.

Réactif R2 : 2 - 8 °C.

Préparation

Prêts à l'emploi.

Conservation et stabilité

Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage (mois révolu), dans les conditions de conservation et de manipulation recommandées suivantes :

- Flacon non ouvert conservé à la température indiquée sur l'emballage.
- Flacon ouvert : refermé après usage ou positionné sur analyseur fermé prévu à cet effet, non contaminé par la manipulation et conservé à la température indiquée sur l'emballage.

Les réactifs sont transportés à 2-8°C.

Note :

- Ne pas congeler les réactifs.
- Les antisérum ou les réactifs à base de nanoparticules peuvent sédimenter au cours du temps. Il est conseillé de les homogénéiser délicatement par retournements successifs avant la mise à bord de l'analyseur.

Autres matériels nécessaires

Équipement habituel de laboratoire dont un système analytique équipé d'un détecteur photométrique.

Calibration

Etalonnage

La courbe de calibration est effectuée et validée en utilisant le kit de calibration et les contrôles associés indiqués dans la section « Références de commande ». Le point zéro de la courbe de calibration est effectué avec le niveau 1 du kit de calibration.

Traçabilité

La méthode a été normalisée en utilisant comme méthode de référence le CALPROLAB™ Calprotectin ELISA (ALP) comme décrit dans la fiche technique des calibrateurs associée (voir la section « Références de commande »).

Calibrez la méthode lorsque le numéro de lot de réactif change ou en cas de changement de performance (contactez le fabricant si les changements persistent) ou si le contrôle qualité l'exige.

Quality control

Pour le contrôle de qualité, utilisez les matériaux de contrôles indiqués dans la section « Références de commande ». Il est également possible d'utiliser d'autres matériaux de contrôles appropriés.

Il est recommandé d'effectuer un contrôle de qualité à chaque étalonnage et d'encadrer la routine par le dosage des contrôles afin de garantir la fiabilité des dosages patients effectués pendant celle-ci. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies. Se conformer à la législation dans le pays et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Valeurs de référence

	Valeurs de référence
Valeurs normales	5 – 50 mg/kg
Valeurs positives	> 50 mg/kg
Valeur médiane chez les patients atteints de cancers colorectaux symptomatiques	350 mg/kg
Maladie inflammatoire intestinale active et symptomatique	200 – 40.000 mg/kg

Unités internationales: mg/kg

Unités conventionnelles: µg/g

Ces informations proviennent des données issues de la littérature scientifique. Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres valeurs de références selon la population examinée.

Performances analytiques

Les performances analytiques ci-dessous ont été évaluées sur un analyseur de biochimie clinique. Les résultats obtenus sont représentatifs de ceux attendus d'un système photométrique. Néanmoins, les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci. Les fiches techniques correspondantes à un système de biochimie clinique spécifique sont disponibles sur demande.

Linéarité

La linéarité basse a été évaluée conformément au protocole EP06-A du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), avec une dilution de l'extrait fécal élevé dans un tampon de dilution de l'échantillon. Il a été démontré que la méthode est linéaire à partir de 10,9 mg/kg, avec un critère d'acceptation de 20 % de non-linéarité admissible.

La haute linéarité a été évaluée conformément au protocole EP06-A du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), avec dilution de l'extrait fécal élevé dans un tampon de dilution de l'échantillon. Il a été démontré que la méthode est linéaire jusqu'à 1297,4 mg/kg, avec un critère d'acceptation de 20 % de non-linéarité admissible.

Plage de mesure

10,9 mg/kg - 1297,4 mg/kg.

La plage de mesure est délimitée par les limites de linéarité basse et haute. Les échantillons ayant une concentration inférieure à la limite inférieure doivent être concentrés. Les échantillons dont la concentration est supérieure à la limite supérieure doivent être dilués.

Limites inférieures de mesure

Limite de Blanc = 9,7 mg/kg

Limite de Détection = 16,9 mg/kg

Limite de Quantification = 21,4 mg/kg

La limite de blanc a été déterminée conformément aux exigences du CLSI EP17-A2, sur la base de 60 déterminations d'échantillons de blanc. La limite du blanc est le 95^{ème} percentile de la distribution standard normale des mesures des échantillons de blanc.

La limite de détection a été déterminée conformément aux exigences du CLSI EP17-A2 et avec une proportion de faux positifs (α) inférieure à 5% et de faux négatifs (β) inférieure à 5%, sur la base de 120 déterminations avec 60 blancs et 60 répliques de niveau bas.

La limite de quantification a été déterminée conformément aux exigences du CLSI EP17-A2 pour la détermination de la sensibilité fonctionnelle, sur la base de 80 déterminations de 7 niveaux bas pendant 20 jours et avec un objectif de % CV de 20%.

Interférences (Spécificité analytique)

Pas d'interférence pour :

- Prednisolon (0,05 mg/100mg)
- Imurel (0,25mg/100mg)
- Salazopyrin (1,95mg/100mg)
- Trimetoprim (0,3mg/100mg)
- Ciprofloxacine (1,17mg/100mg)
- Pentasa (3,1mg/100mg)
- Asacol (1,8mg/100mg)
- Ibux (2,5mg/100mg)
- Multivitamine (0,5mg/100mg)
- Hémoglobine sanguine humaine (3mg/100mg)
- Cultures de bactéries à la concentration de 10⁸/100mg (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enterica*, *Yeirsina enterolitica*)

Toutes les études d'interférence ont été effectuées sur 4 niveaux de calprotectine (~50mg/kg; ~90mg/kg; ~275mg/kg; ~1100mg/kg).

Précision

La précision a été évaluée avec 3 contrôles de qualité et 4 échantillons d'extraits fécaux selon le protocole CLSI EP05-A3. La précision intra-série a été déterminée en utilisant 2 analyses par jour avec 2 répétitions par série. La précision intra-laboratoire a été déterminée en utilisant un seul lot de réactif et au moins 4 étalonnages. Ces résultats sont donnés à titre indicatif. Des variables (par exemple, la maintenance de l'instrument, l'environnement, la manipulation des échantillons) peuvent affecter la reproductibilité des résultats des tests.

	Nombre de jours	Nombre de mesures	Concentration moyenne	Répétabilité % CV	Reproductibilité % CV
Contrôle 1	22	88	95,8 mg/kg	4,8 %	8,2 %
Contrôle 2	22	88	475,8 mg/kg	3,5 %	7,3 %
Contrôle 3	22	88	1320,3 mg/kg	6,4 %	7,3 %
Echantillon 1	22	88	66,9 mg/kg	3,1 %	11,5 %
Echantillon 2	22	88	221,4 mg/kg	2,4 %	9,9 %
Echantillon 3	22	88	553,6 mg/kg	3,0 %	6,5 %
Echantillon 4	22	88	1003,5 mg/kg	2,5 %	4,1 %

Limites de la méthode

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Prozone

En limitant la linéarité à la valeur de la limite haute de la plage de mesure, aucun effet d'excès d'antigène n'a été observé pour des échantillons avec une concentration allant jusqu'à 10.000 mg/kg.

Effet de matrice

Les résultats n'ont montré aucun effet de matrice. Les échantillons de contrôles inter-laboratoires et de contrôles peuvent donner des résultats différents de ceux obtenus avec d'autres méthodes de dosage car il n'y a pas de méthode internationale standardisée. Chaque fabricant utilisera une méthode interne pour l'attribution des calibrateurs. Dans ce cas de figure, une analyse des résultats en fonction des valeurs cibles spécifiques de la méthode employée pourrait être nécessaire. En cas de doute, contacter le fabricant.






Bibliographie


1. Johnes B et al.: Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1997; 50:113-123.
2. Fagerhol MK et al.: Calprotectin (The L1 leukocyte protein) in: Smith VL and Dedman JR (eds): Stimulus response coupling: The role of intracellular calcium-binding proteins. CRC Press, Boca Raton 1990, p. 187-210
3. Røseth AG et al.: Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
4. Dale I et al.: Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983;134: 1-6.
5. Dale I et al.: Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. *American J of Clin Pathology* 1985; 84: 24-34
6. Brandtzaeg P et al.: Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *American J of Clin Pathology* 1987; 87: 700-707.
7. Fagerhol MK: Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996; 49: M74-M79.
8. Isaksen B and Fagerhol MK: Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54: 289-292.
9. Steinbakk M et al.: Antimicrobial actions of calcium binding leukocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990; 336: 763-765.
10. Yui S et al.: Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukaemia cell lines by a calcium-binding protein complex, calprotectin, derived from inflammatory peritoneal exudates cells. *Journal of Leukocyte Biology* 1995; 58: 650-658.
11. Røseth AG et al.: Correlation between faecal excretion of Indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54
12. Tøn H et al.: Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 2000; 292: 41-54.
13. Tibble J et al.: A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513.
14. Bunn SK et al.: Fecal calprotectin: Validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33: 14-22.
15. Bjarnason I and Sherwood R: Fecal calprotectin: A significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Paediatric Gastroenterology Nut* 2001; 33: 11-13
16. Siegmund B et al.: [What has been confirmed in the treatment of inflammatory bowel disease?]. *Internist* 2010;51:1492-1498
17. Tibble JA et al.: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. [Journal Article] *Gastroenterology* 2000; 119(1):15-22.
18. Schnitzler F et al.: Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301
19. Bjørkesten CG et al.: Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010, Sep 21


20. Røseth AG et al.: Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58:176-80
21. Devlin SM and Panaccione R: Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am.* 2010;94:1-18
22. Pineton de Chambrun G et al.: Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(1):15-29
23. Lichtenstein GR and Rutgeerts P: Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:338-346
24. Smith MA et al.: Pharmacogenomics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacogenetics*, 2010;11(3):421-437
25. Lin MV et al.: What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(2):167-180
26. Strauch U and Schölmerich J.: Emerging drugs to treat Crohn's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2010;15(2):309-322
27. Isaacs KL: How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis* 2010;28(3):548-555
28. Schwartz M and Regueiro M: Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 Feb;13(1):95-100
29. Ha C and Kornbluth A: Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):471-478.
30. Fagerberg UL et al.: Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):414-420
31. Rutgeerts P et al.: Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2009;136(5):1182-1197
32. Jalocha L et al.: Mucosal healing in Crohn disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2009;26(155):554-555;
33. Baert F et al.: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010;138(2):463-468
34. Allez M and Lémann M: Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2626-2632
35. Lasson A: Calprotectin in feces a well-documented marker of gastrointestinal inflammation. Indicates disease intensity--normalization of values predict mucosal healing. *Läkartidningen*, 2010;107(143):2645-2649
36. Sander J et al.: Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984 Jun;44(4): 357-62
37. Golden BE et al.: Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996 Feb;74(2):136-9
38. Berntzen HB et al.: The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20(2): 74-82
39. Haga HJ et al.: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 1993; 2(1): 47-50
40. Madland TM et al.: Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(6):351-354
41. Frosch M et al.: Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2622-2626
42. Hammer HB et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1093-97
43. Arvesen K et al.: *Eur Heart J.* 1996 Aug;17 Abstr Suppl:1-646.
44. Katashima et al.: Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ Journal* 2010;74(4):741-8
45. Altwegg LA et al.: Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28(8):941-8
46. Johne B et al.: A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia, *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 291-296

Légende des symboles

Les symboles suivants sont susceptibles de figurer sur le conditionnement et l'étiquette :

LOT	Code du lot	BUF	Tampon
	Utiliser jusque	CAL	Calibrant
	Fabricant	H	Elevé
IVD	Dispositif médical de diagnostic in vitro	M	Moyen
	Température (Conservation à)	L	Bas
REF	Référence catalogue	4 LEV	4 niveaux
	Consulter les instructions d'utilisation	5 LEV	5 niveaux
REAG	Réactif	6 LEV	6 niveaux
KIT	Trousse	CONTROL	Contrôle
CONT	Contenu		Ce produit répond aux exigences de la Directive Européenne 98/79 CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
Ab	Anticorps ou Antisérum		Suivi des modifications des versions

 Diagam Headquarters	Diagam Belgium: Rue du Parc Industriel 40, 7822 Ghislenghien, Belgium Avenue Louis Lepoutre 70, 1050 Bruxelles, Belgium
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Distributed by :	Calpro AS, Arnstein Arnebergs vei 30, 1366 Lysaker, Norway, and its authorized representatives. www.calprogold.com 
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tous les noms de produits, marques déposées, noms de sociétés figurant dans ce document restent la propriété de leurs détenteurs respectifs.