



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Exploration par capsule colique :
*utilité clinique, méta-analyse des
performances diagnostiques, sécurité*

Février 2016

Ce rapport d'évaluation technologique 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

Sommaire

Abréviations, acronymes et symboles	5
1. Enjeux des pratiques actuelles d'exploration colorectale.....	6
1.1 Coloscopie : un examen de référence incontesté et fréquent	6
1.2 Rationnel de développement des « alternatives » à la coloscopie	8
2. Une demande de la Société française d'endoscopie digestive	10
2.1 Indications revendiquées et population cible	10
2.2 Objectif et enjeux.....	10
2.3 Une demande confrontée à un manque de consensus précisant les conditions de recours à une « alternative » à la coloscopie optique	13
3. Description de la procédure de capsule colique	16
3.1 Technologie sous-jacente	16
3.2 Protocole de réalisation d'un examen par capsule colique.....	18
3.3 Pratiques françaises et diffusion internationale	19
4. Protocole d'évaluation	20
4.1 Périmètre médical d'évaluation	20
4.2 Critères d'évaluation.....	23
4.3 Consultations et informations extérieures	27
4.4 Synthèse.....	28
5. Résultats d'évaluation.....	33
5.1 Sélection documentaire	33
5.2 Question 1 : utilité clinique	34
5.3 Question 2 : méta-analyse des performances diagnostiques.....	41
5.4 Question 3 : sécurité de procédure	74
5.5 Question 4 : évaluation de la capsule colique conduite à l'étranger.....	84
5.6 Consultations extérieures.....	93
6. Synthèse.....	99
6.1 Principaux résultats d'évaluation.....	99
6.2 Conditions de réalisation de la capsule colique	102
7. Conclusions	104
7.1 Principaux faits publiés et opinions professionnelles objectivées	104
7.2 Balance bénéfique/risque de la capsule colique	109
7.3 Conclusion générale.....	110

Annexes.....	111
Liste des tableaux.....	188
Liste des figures	189
Références	190
Fiche descriptive.....	197

Abréviations, acronymes et symboles

AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
ASGE	<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (HAS)
CNP HGE	Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie
CV	Coloscopie virtuelle
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
FCVD	Fédération de chirurgie viscérale et digestive
FSMAD	Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G4	Conseil professionnel de la radiologie française
HAS	Haute autorité de santé
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 % de l'estimateur analysé
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCa	Institut national du cancer
MICI	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
ONECC	Observatoire national de l'endoscopie colique par capsule (SFED)
PEG	Soluté de polyéthylène glycol
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RPB	Recommandations de bonnes pratiques professionnelles
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SFED	Société française d'endoscopie digestive



Point clé



Enjeu d'évaluation



Conclusions

1. Enjeux des pratiques actuelles d'exploration colorectale

La prescription d'une exploration colique vise à préciser l'origine de « symptômes¹ » (examen diagnostique) ou à identifier précocement d'éventuelles lésions asymptomatiques cancéreuses ou précancéreuses (examen de dépistage). Les principales pathologies coliques cibles de cette exploration et concernées par ce rapport sont décrites en Annexe 1.

1.1 Coloscopie : un examen de référence incontesté et fréquent

1.1.1 Principaux atouts médicaux

La coloscopie optique offre actuellement les meilleures performances et la plus grande polyvalence de diagnostic des lésions colorectales (1-5). Elle constitue à ce titre l'examen de référence en France (Annexe 2) et à l'étranger pour le diagnostic de l'origine de symptômes digestifs isolés (2), le diagnostic et le dépistage de cancers colorectaux (2, 6-11), le diagnostic de maladies inflammatoires chroniques intestinales (2, 12, 13) ou encore le diagnostic d'hémorragies digestives basses aiguës en permettant par la même un éventuel geste hémostatique (14).

Ce statut de référence tient notamment à **trois spécificités techniques de la coloscopie optique**, à qui elle doit ses performances diagnostiques élevées :

- ▶ sa possibilité d'examen direct de la muqueuse permet d'analyser simultanément les variations de relief et de couleur et donc de s'appuyer sur un double critère d'identification des lésions ;
- ▶ cette exploration est contrôlée directement par l'opérateur qui peut s'adapter aux contraintes de visualisation en temps réel (aspiration, insufflation, réduction de boucles,...) ;
- ▶ les coloscopes présentent des canaux opérateurs permettant l'introduction d'accessoires variés ; dans certaines indications et pour augmenter ses capacités discriminantes, la coloscopie optique est ainsi associée à une coloration² de la muqueuse ou encore à la réalisation de biopsies ciblées ou étagées (15).



La coloscopie optique est le seul examen qui permet d'associer, au cours d'une même exploration, l'identification d'une lésion à sa biopsie voire à son exérèse en vue de son analyse histologique. Cette capacité se révèle en pratique de 1^{ère} importance : la définition de la prise en charge d'un patient dépend en effet de la caractérisation anatomopathologique des lésions qu'il présente (2, 7, 16, 17). La coloscopie optique est un examen qui dispose donc d'une double valence, systématiquement diagnostique (visualisation ± biopsie) et fréquemment thérapeutique (exérèse de lésion, geste hémostatique lors de rectorragie,...).

¹ Altération du transit, douleur, « saignement », ...

² Chromo-endoscopie : surveillance de syndrome HNPCC, de PAF et des MICI.

1.1.2 Un acte médical des plus fréquents

Etant destinée à des contextes cliniques courants (Annexe 2), la coloscopie optique constitue l'un des actes d'endoscopie les plus pratiqués. L'Assurance maladie estime ainsi que près d'1,3 millions de coloscopies optiques³ ont été réalisées en 2011 (18). Plus largement, elle souligne dans son rapport charges et produits de 2014 que l'endoscopie digestive, dans son ensemble, constitue le 1^{er} motif d'hospitalisation ponctuelle (11 % du total) (19). Les montants remboursés en 2011 par l'Assurance maladie s'élèvent, pour la coloscopie optique, à 800 millions d'euros⁴ (18). Selon les enquêtes de pratique diligentées fin 2011 par la SFED (20), les coloscopies optiques seraient réalisées (Figure 1) :

- dans environ 50 % des cas dans un contexte de dépistage de lésions néoplasiques (les coloscopies intervenant dans le cadre du dépistage organisé représentent 4,6 % des actes selon la SFED (l'Assurance maladie a estimé cette part d'activité à 5,5 % en 2011) ; le reste de cette activité de dépistage concerne les sujets jugés à haut risque de cancer colorectal) ;
- pour près de 40 % des cas dans un contexte de diagnostic de symptômes coliques ;
- dans 2,6 % des cas dans un contexte de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et pour le reste, pour des raisons non détaillées par la SFED.

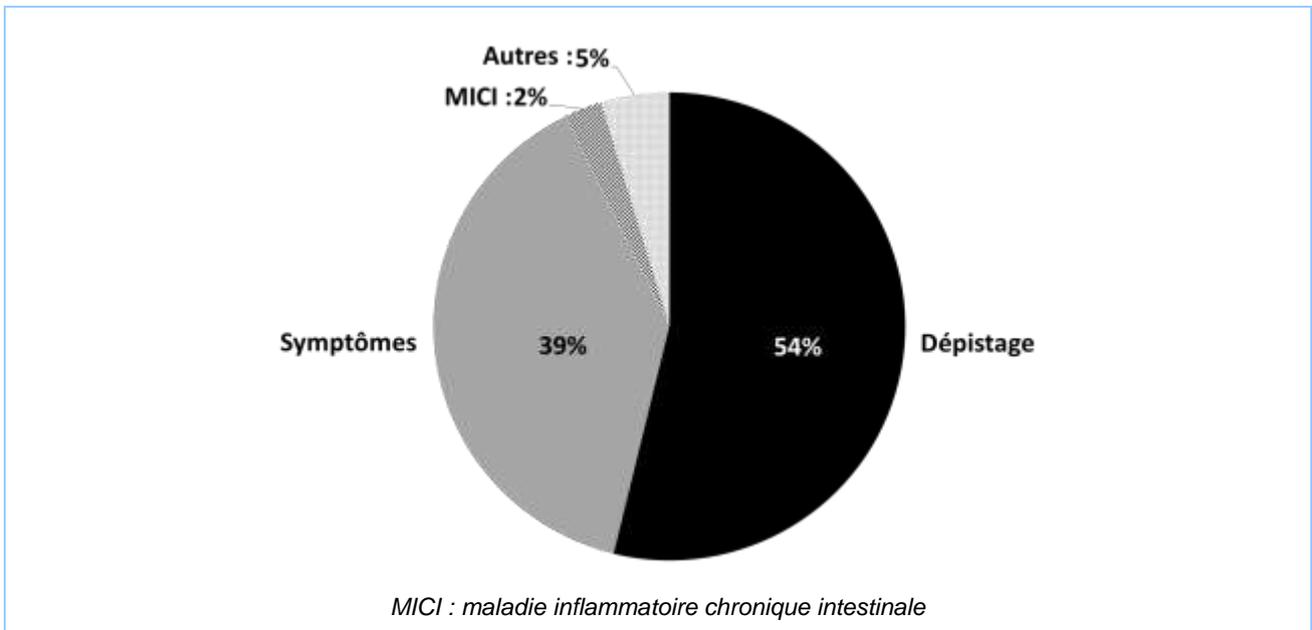


Figure 1. Champs d'indications des coloscopies optiques réalisées en France selon l'enquête diligentée par la Société française d'endoscopie digestive (SFED) en décembre 2011.



Dans 30 à près de 40 % des cas, l'exploration par coloscopie aboutit à une polypectomie (18, 21). Une probabilité élevée de biopsie/exérèse est ainsi associée à l'activité réalisée en France.

³ Taux de recours national estimé 19,2 examens/1 000 habitants sur l'année 2009.

⁴ Coût moyen par coloscopie : 611-883 euros.

1.2 Rationnel de développement des « alternatives » à la coloscopie

1.2.1 Inconvénients de mise en œuvre de la coloscopie optique

La coloscopie optique est associée à **trois contraintes principales de mise en œuvre** :

- elle nécessite une préparation colique pouvant induire de potentiels effets indésirables ;
- elle fait l'objet d'une acceptabilité inconstante, notamment en raison de son « invasivité » (cf. risques associés) ou par crainte d'inconfort (préparation et examen) ;
- contrairement à d'autres pays étrangers, elle est quasi-systématiquement⁵ réalisée en France sous anesthésie générale ; le « risque » anesthésique se révèle alors parfois difficile à mettre en balance avec un bénéfice diagnostique par essence incertain, ce qui lui vaut, dans une proportion semble-t-il inconnue, la reconnaissance de certaines « contre-indications anesthésiques ».

Les **capacités discriminantes** de la coloscopie optique sont également **limitées par deux facteurs** :

- la coloscopie optique omet certaines lésions, en particulier planes et de petite taille ; la fréquence de ces omissions est influencée par divers critères de qualité d'examen (22), au premier rang desquels figurent la qualité de préparation, le taux de détection d'adénome par endoscopiste ou encore le temps de retrait du coloscope (23, 24) ; l'amélioration constante de cette qualité d'exploration est associée à des enjeux médico-légaux principaux (25, 26) ;
- les enquêtes réalisées en 2008, 2010 & 2011 par la SFED ont estimé qu'environ 5 % des coloscopies optiques étaient incomplètes⁶ (6, 27, 28) : près de la moitié voire les $\frac{3}{4}$ de ces échecs sont dus à un défaut de préparation colique (enquêtes SFED 2008, 2010 ; étude PACOME (27)) ; près du $\frac{1}{4}$ de ces échecs seraient liés à un obstacle anatomique s'opposant à la progression du coloscope (spasme, boucle, diverticulose floride, lésion sténosante,... ; (27)).

L'exploration par coloscopie optique est, pour finir, associée à certains **effets indésirables rares** et parfois graves dont la fréquence est influencée par divers facteurs comme la réalisation d'une polypectomie concomitante (risque augmenté jusqu'à un facteur 7, (29)), l'âge du patient ou encore le niveau d'activité de l'établissement (21) (Tableau 1). Le risque léthal est estimé à 0,2 cas pour 1000 coloscopies optiques réalisées (7).

Tableau 1. Incidences estimées des principales complications associées à la coloscopie optique.

	Enquête SFED, 2011	Assurance maladie ⁷ , 2010
Hémorragie colique	0,6 %	0,09-0,16 % soit 1 300 cas/an
Perforation colique	0,1 %	0,02-0,14 % soit 600-1 300 cas/an
Fièvre	0,2 %	-

⁵ Environ 90 % des cas en 2011 selon la SFED.

⁶ Bas fond caecal non atteint par le coloscope.

⁷ Estimations réalisées à partir des données de remboursement en 2010, les patients traités ou suivi pour cancer colorectal ou pour MICI n'étant pas pris en compte dans cette estimation de l'Assurance maladie (18).

1.2.2 Nature et place des « alternatives » à la coloscopie optique

Ces limites et risques de la coloscopie optique ont motivé, d'un côté une évolution technologique des coloscopes et de l'autre, le développement « d'alternatives » à sa seule valence diagnostique (4, 5, 30-36).

Les améliorations techniques des coloscopes consistent pour les plus récentes en l'élargissement de leur champ de vision, en la diffusion de la coloration électronique, de la coloscopie haute définition, du zoom ou encore de l'utilisation du double ballon.

De leur côté, les « alternatives » à la coloscopie optique peuvent être réparties en deux groupes. Les alternatives les plus diffusées en pratique reposent sur une visualisation indirecte de la paroi colique et donc sur une analyse centrée sur le relief de la muqueuse colique ; ces techniques, issues de l'imagerie médicale, correspondent principalement à la colo-tomodensitométrie à l'eau (« coloscanner ») et à la coloscopie virtuelle⁸ (6, 37). Les alternatives de développement plus récent impliquent une visualisation directe et une double analyse relief/couleur de la muqueuse colique : il s'agit de l'aéroscopie ou encore de la capsule colique qui motive, pour cette dernière, cette évaluation.

La place des alternatives radiologiques à la coloscopie optique a été définie en 2004 par l'ANAES dans un contexte de diagnostic uniquement de lésions néoplasiques chez des sujets à risque moyen de cancer colorectal (2). Il a été établi dans ce contexte que les alternatives d'imagerie (coloscopie virtuelle, coloscanner et lavement baryté double contraste) pouvaient être proposées en cas de coloscopie incomplète (grade C, faible niveau de preuve) ou en cas de contre-indication à la coloscopie optique (accord professionnel, coloscanner et lavement baryté uniquement). Les données disponibles en 2004 n'ont pas permis de hiérarchiser ces alternatives.

La HAS a actualisé en 2010 la place de la coloscopie virtuelle en conduisant une méta-analyse impliquant 24 cohortes diagnostiques recensant 7 200 patients (6). Il a ainsi été établi que la coloscopie virtuelle pouvait être proposée pour la recherche exclusive de polypes et cancers *i*) en cas de coloscopie optique incomplète, *ii*) en cas de comorbidités sévères contre-indiquant la réalisation de la coloscopie optique chez certains patients⁹ ou *iii*) lors de refus de coloscopie optique après information complète en cas de symptômes évocateurs de cancer colorectal ou chez un sujet à risque élevé de cancer colorectal.



Les « alternatives » à la coloscopie optique ne remplacent qu'une partie de la valence diagnostique de cet examen de référence. En pratique, une suspicion de lésion colorectale émise à l'issue d'une exploration par une « alternative » implique de réitérer l'exploration au moyen d'une coloscopie optique : celle-ci doit en effet confirmer cette lésion et permettre sa biopsie voire son éventuelle exérèse. Les données disponibles laissent escompter que cette contrainte est fréquemment rencontrée en pratique (≥ 30-40 %).

⁸ La coloscopie virtuelle (CV) est une méthode d'exploration du côlon par scanner impliquant la réalisation successive d'une préparation colique, d'une distension colique par un gaz utilisé comme agent de contraste (air ou CO₂), l'acquisition-reconstruction tomodensitométrique et enfin la lecture d'examen à l'aide de logiciels dédiés. Cette lecture implique une reconstruction 3D du côlon qui simule les images obtenues par coloscopie optique.

⁹ Sujets ayant des symptômes évocateurs de cancer colorectal, sujets à risque moyen de cancer colorectal présentant un test positif de saignement occulte dans les selles, sujets à risque élevé de cancer colorectal.

2. Une demande de la Société française d'endoscopie digestive

2.1 Indications revendiquées et population cible

La Société française d'endoscopie digestive (SFED) considère que la capsule colique pourrait constituer une alternative de 2^{nde} intention ou de 2^{nde} ligne à la coloscopie optique. Les circonstances de recours à cette alternative concerneraient les contextes de (Figure 2) :

- coloscopie optique incomplète non liée à un défaut de préparation colique ou à une sténose colique (capsule : examen de 2^{nde} ligne) ;
- refus à deux reprises d'exploration par coloscopie optique (capsule : examen de 2^{nde} intention) ;
- contre-indication de coloscopie optique (capsule : examen de 2^{nde} intention) ; il s'agirait, selon la SFED, de « *patients souvent symptomatiques (saignement, douleurs abdominales, troubles du transit)* » « *avec une probabilité élevée de diagnostic lésionnel* ».

La SFED précise que, dans ces circonstances, les pathologies devant être identifiées par capsule colique correspondent à la plupart de celles visées par la coloscopie à savoir : les lésions néoplasiques « *quelle qu'en soit l'expression clinique* » (± symptomatiques) ; l'ensemble des pathologies à l'origine d'hémorragie digestive basse, la SFED précisant que « *la capsule colique pourrait être utilisée comme alternative à la coloscopie dans [les contextes] justifiant de répéter à court terme l'exploration endoscopique du côlon* », ce contexte étant qualifié de fréquent et le recours à la capsule colique étant justifié par son caractère « *non invasif* ».

 <p>HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	<p>La HAS est ainsi sollicitée pour évaluer la validité médicale de la capsule en tant qu'alternative de 2^{nde} intention et 2^{nde} ligne à la coloscopie optique dans des circonstances de diagnostic de tout type de pathologie colique, à l'exception des MICI¹⁰, mais aussi dans des contextes de dépistage de lésions cancéreuses et précancéreuses.</p> <p>Dans sa demande initiale, la SFED a estimé que les indications de capsule colique envisagées pouvaient conduire à réaliser 100 000 à 120 000 actes par an. A l'issue de cette évaluation, le conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNPHGE)¹¹ a souhaité réviser cette estimation en considérant qu'au maximum « <i>20 000 patients par an</i> » pouvaient être concernés. Le CNPHGE a précisé que ce volume correspondait au « <i>nombre constaté pour la coloscopie virtuelle</i> ».</p>
--	--

2.2 Objectif et enjeux

La demande de la SFED poursuit un double objectif. Médicalement, elle vise à disposer en pratique d'une alternative supplémentaire aux « échecs », « contre-indications » et « refus » de coloscopie optique. Administrativement, cette demande sollicite l'avis de la HAS quant à l'inscription à la CCAM de l'exploration par capsule colique en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie dans les indications présentées ci-dessus.

Cette demande est liée à trois enjeux principaux :

- **enjeux médicaux** : la SFED suggère d'élargir les champs de prescription des « alternatives » à la coloscopie optique en proposant le recours à la capsule pour la quasi-totalité des pathologies coliques et dans tout contexte d'exploration (diagnostic & dépistage) ; cette demande se dis-

¹⁰ Ce champ a été exclu sur demande expresse de la SFED.

¹¹ Courrier du 24 juillet 2015 adressé par le CNPHGE.

tingue ainsi des recommandations en vigueur qui valident les alternatives d'imagerie dans un contexte exclusif de recherche de cancers et de polypes ;

- enjeux professionnels : les alternatives à la coloscopie optique actuellement validées impliquent en pratique les radiologues (coloscopie virtuelle, coloscanner, ...) (6, 37) ; la validation d'indications de capsule colique à l'issue de cette évaluation pourrait alors modifier le périmètre d'activité des radiologues au profit de celui des gastro-entérologues ;
- enjeux industriels : l'exploration digestive par capsule ingérée n'est actuellement prise en charge que pour l'examen de l'intestin grêle ($\approx 17\ 000$ actes/an d'exploration du grêle pris en charge par l'Assurance maladie selon la SFED) ; la validation de l'intérêt de cette technologie pour l'exploration du côlon pourrait permettre d'en élargir le champ de prise en charge et représente donc un enjeu industriel important.

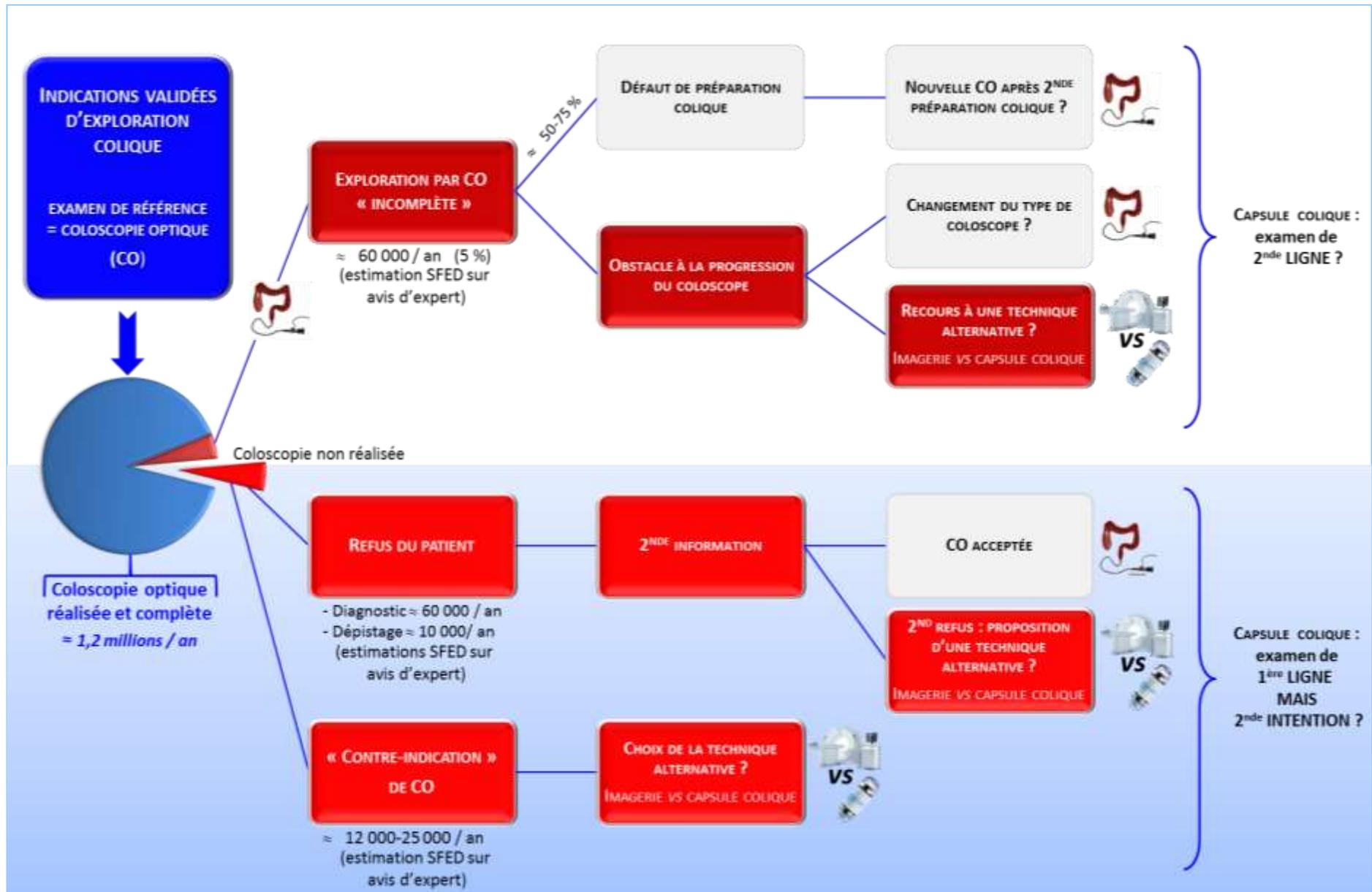


Figure 2. Place potentielle selon la SFED de la capsule colique dans la stratégie actuelle d'exploration colique.

2.3 Une demande confrontée à un manque de consensus précisant les conditions de recours à une « alternative » à la coloscopie optique

Il est demandé à la HAS d'évaluer la validité d'une prescription de capsule colique dans les contextes de « *coloscopie initiale incomplète* », de « *coloscopie refusée* » et de « *coloscopie contre-indiquée* ». Ces expressions ont pour atout d'être immédiatement compréhensibles. Cette sémantique a toutefois pour limite de résumer une réalité complexe car faite d'une multitude d'indications, d'enjeux et de contraintes d'exploration. Le risque de se cantonner à cette simplification sémantique est de conduire une évaluation dont les réponses sont éloignées des préoccupations du praticien et de celles du patient. Cette partie résume¹² les questions médicales soulevées par l'évaluation de la capsule dans ces trois contextes.

2.3.1 Contexte de « coloscopie incomplète »

Si l'expression « *coloscopie incomplète* » évoque de façon explicite le contexte global de pratique auquel elle se rapporte, cette expression ne précise pour autant pas les arguments médicaux motivant le recours à une exploration de 2^{nde} ligne comme la capsule colique (*i.e.*, identification du sous-groupe de sujets ayant une coloscopie incomplète et dont les enjeux médicaux justifient le recours à une 2^{nde} exploration) (28). Cette décision dépend en effet de considérations médicales multiples dont l'énonciation¹³ montre que l'expression « coloscopie incomplète » amalgame des patients n'ayant pas les mêmes bénéfices/risques de répétition de leur exploration. Malgré cette importance, il n'a pas été identifié de définition consensuelle des principes médicaux justifiant de répéter l'exploration colorectale en cas de coloscopie incomplète et précisant les délais et modalités de cette exploration secondaire. Cette absence, source d'hétérogénéité de pratique, limite au final l'applicabilité des conclusions que peut prendre la HAS au sujet de la prescription de la capsule colique dans ce contexte de coloscopie incomplète.

2.3.2 « Contre-indication » de coloscopie

La SFED estime que 1 à 2 % des sujets relevant chaque année d'une indication de coloscopie optique présentent une « contre-indication » à cet acte. Elle suggère la possibilité de prescrire dans ce contexte une exploration par capsule colique et elle illustre sa demande en parlant de « *contre-indication à l'anesthésie* », l'exemple pris étant celui d'un patient présentant « *une embolie pulmonaire récente* ».

La définition de principes consensuels ou au mieux de comorbidités précises contre-indiquant la réalisation d'une coloscopie optique est associée à des objectifs de pertinence, d'homogénéité et de sécurité de pratique, d'information du patient et à des enjeux médico-légaux. Cette définition semble d'autant plus importante que l'acte de coloscopie est fréquent et lié à des effets indésirables rares mais potentiellement graves. Malgré cette importance, la HAS n'a pas identifié de définition consensuelle des contre-indications de coloscopie optique, que ce soit de façon générale ou, au mieux, selon le contexte d'exploration colique. Aucune analyse des contre-indications retenues en pratique ne semble également avoir été conduite en France. Au final, ces inconnues limitent la portée de l'évaluation pouvant être conduite par la HAS :

- ces inconnues ne permettent pas en effet d'évaluer si la capsule est une réponse possible et pertinente à l'ensemble des contre-indications existantes ;

¹² Une analyse détaillée figure dans la note de cadrage pouvant être téléchargée sur le site de la HAS.

¹³ De façon non exhaustive, seront ainsi pris en compte, et parfois avec un certain degré d'incertitude, la proportion de côlon restant inexplorée, le type de lésion(s) déjà objectivée(s), l'identification ou non d'une cause plausible des anomalies ayant initialement motivé l'exploration colique, l'acceptation et les possibilités du patient de se soumettre à une nouvelle préparation colique (accrue pour la capsule) ou encore la prise en compte de la cause de l'échec de l'exploration initiale.

- ces inconnues ne permettent pas de définir quelle part des 10 000 à 20 000 contre-indications annuelles rapportées par la SFED pourrait trouver une réponse au travers de la capsule.

A l'image des conclusions précédentes, ces inconnues limitent l'applicabilité de toute conclusion que peut prendre la HAS au sujet de la prescription de la capsule en contexte de « coloscopie optique jugée contre-indiquée ».

2.3.3 « Refus » de coloscopie

Dans sa demande, la SFED estime que près de 5 % des sujets refuseraient en pratique de se soumettre à une exploration par coloscopie optique. Il n'a toutefois pas été identifié d'analyse publiée des pratiques françaises qui en précise les motivations, l'influence éventuelle du contexte d'exploration¹⁴ sur sa fréquence de survenue ou encore la fréquence de maintien du refus après une 2nde information. Ce manque ne permet pas alors d'apprécier si les motifs de refus de coloscopie qui prédominent en pratique, sont compatibles avec l'acceptation d'un examen par capsule colique. Seuls deux principes peuvent être énoncés pour orienter l'évaluation de la HAS :

- ce recours à la capsule ne semble être médicalement pertinent qu'en cas de refus relatif de coloscopie ; l'acceptation de la coloscopie serait dans ce contexte suspendue par le patient à l'objectivation préalable par capsule d'une lésion suspecte relevant d'une biopsie/exérèse endoscopique ;
- la sécurité de la capsule et ses conditions de réalisation seront au cœur des colloques médecins-patients confrontés à un refus par crainte d'invasivité de coloscopie ; la sécurité de capsule constitue donc un champ important d'évaluation du contexte de refus de coloscopie.

2.3.4 Importance de la probabilité pré-examen de biopsie/exérèse endoscopique

Dans un contexte de coloscopie « refusée ou contre-indiquée », le recours à la capsule ne paraît pertinent que si la probabilité de devoir tout de même conduire *in fine* une coloscopie reste limitée. En population, ce type d'interaction est adapté aux contextes où la probabilité pré-capsule de biopsie/exérèse endoscopique est jugée faible. Ce champ d'application est d'ailleurs prôné par un regroupement d'investigateurs internationaux de la capsule (38). La réalisation de cet examen ne doit pas être en effet, une étape surnuméraire d'une démarche conduisant majoritairement à différer la mise en œuvre effective de la coloscopie optique.

Selon la SFED, l'atout principal de la capsule serait son « invasivité » jugée inférieure à celle de la coloscopie. L'interaction décrite ci-dessus où la capsule serait privilégiée dans des contextes où la prévalence des lésions nécessitant une biopsie/exérèse est minoritaire et faible, s'accorde avec cette perception de moindre invasivité : la préférence est accordée à l'examen jugé le moins invasif, ce pour proportionner cette « invasivité » à une probabilité faible d'identifier une lésion nécessitant une biopsie/exérèse endoscopique. Soumettre des sujets associés à une forte probabilité de lésion à un examen par capsule serait contraire à cette perception initiale de la moindre « invasivité » de cet examen : ces sujets seraient au final fréquemment exposés à une exploration accrue impliquant une double préparation et un cumul des risques de la capsule à ceux de la coloscopie. A ce titre, la définition des effets indésirables associés à la capsule apparaît une fois de plus comme un objectif important d'évaluation en contexte de coloscopie optique refusée ou « contre-indiquée ».

La caractérisation du profil épidémiologique des sujets répondant à cette exigence de probabilité pré-test faible de biopsie/exérèse endoscopique est une démarche complexe qui dépasse le cadre de l'évaluation de la capsule colique. Cette qualification nécessaire à l'information complète du patient doit être effectuée indépendamment de toute « alternative » particulière. Elle implique la

¹⁴ Diagnostic vs dépistage.

recherche et l'analyse de publications dédiées devant permettre la reconnaissance d'indications consensuelles des « alternatives » à la coloscopie optique. La diversification observée en France de ces alternatives renforce la nécessité de cette qualification clinique. Au final, le manque actuel de caractérisation explicite des contextes épidémio-cliniques de prescription de la capsule colique limite l'applicabilité de toute conclusion que peut prendre la HAS au sujet de la prescription de cet examen en contexte de coloscopie optique « contre-indiquée » ou « refusée ».

2.3.5 Synthèse

Les analyses conduites dans cette partie ont montré que le bienfondé médical de prescription d'une « alternative » à la coloscopie optique doit être précisé dans de nombreuses circonstances. Cet éclairage pourrait aider le praticien dans les décisions qu'il doit prendre dans de multiples contextes. Cet éclairage est associé à des enjeux de pertinence, d'homogénéité et de sécurité de pratique tout autant que d'information des patients. Cet éclairage pourrait ainsi porter sur une définition consensuelle :

- des principes médicaux justifiant d'une 2nde exploration après coloscopie optique incomplète et de son moment opportun de mise en œuvre ;
- des caractères épidémio-cliniques les plus adaptés à la prescription d'une « alternative » en cas de refus ou de « contre-indication » de coloscopie optique ; ces paramètres déterminent en effet la probabilité pré-examen de lésion, influençant la balance bénéfice/risque globale d'une exploration colorectale conduite en un temps (« alternative » seule) ou en deux temps (« alternative » puis coloscopie pour biopsie/exérèse) ;
- des comorbidités (paramètre d'influence du risque d'exploration) et circonstances d'exploration (paramètre d'influence du bénéfice hypothétique attendu dans un contexte de suspicion de lésion) conduisant à considérer l'exploration par coloscopie optique comme contre-indiquée ;
- des fréquences, circonstances et motivations de refus de coloscopie optique objectivés en pratiques françaises ; cette connaissance permettrait de préciser le périmètre potentiel de réponse apportée par les « alternatives » à la coloscopie optique ;
- de l'importance de la découverte de polypes par une « alternative » et du questionnement nouveau soulevé de définition de la balance bénéfice/risque d'une coloscopie dévolue à la seule polypectomie.

Ces éclairages médicaux généraux ne peuvent pas être apportés par l'évaluation spécifique de la capsule colique. Il incombe aux organismes professionnels concernés d'apprécier l'importance à accorder à ces éléments et de définir les modalités les plus adaptées de réponse. Les incertitudes recensées soulignent que, plus encore qu'une difficulté de hiérarchisation des « alternatives » à la coloscopie optique se pose la question d'une définition explicite du périmètre de recours à une « alternative » dont on souhaite apprécier et garantir la balance bénéfice/risque.

Les incertitudes ainsi objectivées limitent l'applicabilité de l'avis spécifique que peut rendre la HAS au sujet de la capsule colique. L'évaluation d'une technologie de santé ne peut en effet être pertinente que si les critères de décision médicale individuelle sont établis, consensuels et pris en compte.



3. Description de la procédure de capsule colique

3.1 Technologie sous-jacente

La capsule colique fait l'objet en date de ce rapport d'un monopole industriel détenu par la société *Given Imaging*[®], acquise durant cette évaluation par *Covidien*[®], elle-même acquise ensuite par la société *Medtronic*[®]. *Given Imaging*[®] a mis sur le marché en 2006 un 1^{er} dispositif dénommé « *Pillcam Colon 1* », remplacé en 2009 par un 2nd dispositif appelé « *Pillcam Colon 2* ». Ces dispositifs à usage unique, en forme de gélule, mesurent 31 sur 11 mm et disposent d'une autonomie d'environ 10 heures (Figure 3). Ils disposent d'un dôme optique à chaque extrémité. Ce dôme comporte un objectif photographique avec capteur *CMOS* couplé à des diodes permettant d'illuminer la lumière colique.

La capsule colique de 2nde génération acquiert des images de la muqueuse colique à une fréquence modulée selon sa vitesse de transit (Tableau 2). Ces images sont transmises par radiofréquence à un faisceau d'antennes souples et adhésives, disposées sur l'abdomen du patient. Ces antennes sont reliées à un enregistreur numérique porté durant tout l'examen¹⁵. S'appuyant sur les informations que lui transmet la capsule, cet enregistreur assiste le patient durant la procédure en lui rappelant les moments où il doit mener certaines actions (ingestion d'un purgatif salin par exemple). Une fois l'enregistrement terminé, les images sont transférées depuis l'enregistreur à une station informatique dotée d'un logiciel spécifique¹⁶. Ce logiciel permet d'examiner les images acquises, permet de les localiser sur le cadre colique, de mesurer électroniquement les lésions identifiées, de stocker l'examen et permet d'éditer un compte-rendu.

Les deux générations de capsule présentent des différences techniques notoires, concomitantes d'évolutions de l'enregistreur et du logiciel de lecture (évolution notamment de l'algorithme de mesure des lésions identifiées ; Tableau 2) (1, 4, 5, 33, 36, 38-46).

Tableau 2. Principales différences techniques entre les deux générations de capsule colique commercialisées par la société *Given Imaging*[®].

	PILLCAM COLON 1	PILLCAM COLON 2
Angle de vue	156°	172°
Fréquence de prise de vues	4 images/s	4-35 images/s
Réseau d'antennes abdominales	7 capteurs	8 capteurs

¹⁵ *Data Recorder 3*[®] en date de ce rapport.

¹⁶ *Rapid 7*[®] en date de ce rapport.

Figure 3. Principales étapes d'une exploration par capsule colique (avec l'aimable autorisation de Covidien®).

1) Installation



Fixation des électrodes

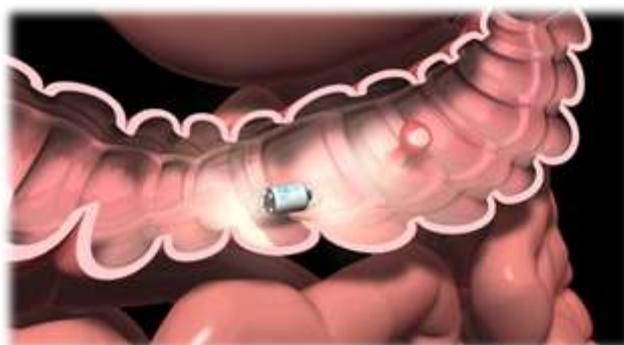


*Ingestion sous contrôle médical ;
enregistreur porté durant tout l'examen*

2) Examen



Progression de la capsule dépendant du péristaltisme du sujet exploré



« Flash » émis par les diodes à une fréquence dépendant de la vitesse de progression de la capsule (autonomie prévue pour 10 heures environ)

3) Lecture



*Récupération et transfert des données
enregistrées*



*Lecture sur station informatique
dédiée (45 à 60 minutes)*

3.2 Protocole de réalisation d'un examen par capsule colique

3.2.1 Organisation générale

La SFED précise dans sa demande que l'examen par capsule colique doit être réalisé sous la responsabilité d'un personnel spécifiquement « *formé* ». L'installation du système d'enregistrement et l'ingestion de la capsule seraient ainsi réalisées sous contrôle d'un(e) infirmier(e) ou d'un médecin. La capsule est ingérée par le patient avec de l'eau, une fois l'équipement mis en place. L'ensemble de la procédure d'installation, désinstallation, transfert d'images et lecture durerait en moyenne 2 heures, 45 à 60 minutes étant consacrées à la phase de lecture. L'autonomie de la capsule est prévue pour un examen de 10 h mais la durée de transit de capsule excède parfois cette autonomie, conduisant alors à une exploration colique incomplète.

3.2.2 Une préparation colique systématique et accrue

L'exploration par capsule est systématiquement précédée par une préparation qui constitue selon la SFED « *un élément essentiel compte tenu de l'impossibilité de lavage ou d'aspiration* » durant l'examen (1). La SFED considère que « *différents protocoles de préparation sont proposés mais n'ont pas été comparés à ce jour* ». Dans ce sens, diverses publications remettent également en cause le caractère consensuel des protocoles de préparation (38, 42). Selon les avis d'experts formulés dans la demande de la SFED, cette préparation débute deux jours avant l'ingestion de la capsule et se prolonge le jour de l'examen (protocole détaillé en Annexe 3). Cette préparation associe un régime liquide clair à la prise de laxatifs et à l'absorption répétée de 2 L de soluté de polyéthylène-glycol (PEG) ou macrogol-acide ascorbique¹⁷ la veille et le matin avant ingestion de la capsule. Elle se poursuit par l'absorption durant l'enregistrement de une à deux doses de phosphate de sodium, ce principe actif étant choisi en 1^{ère} intention¹⁸ (« *booster* » devant favoriser le transit de la capsule et ne devant être ingéré qu'après passage gastrique de la capsule, le phosphate de sodium retardant la vidange gastrique (17)). Chaque prise de « *booster* » est associée à la prise d'un volume approprié d'eau (1 L s'il s'agit de phosphate de sodium). La préparation associée à la capsule colique par la SFED se révèle ainsi plus importante que celle prescrite lors de coloscopie optique, cette nécessité semblant largement reconnue dans la littérature (association de deux types de lavements à savoir PEG et phosphate de sodium) (4, 5, 33, 40, 41, 45). Le recours à une préparation de type coloscopie optique a en effet été associé à un taux élevé d'exploration incomplète, cette proportion pouvant aller jusqu'à 80 % selon certaines publications (5, 17, 31, 33, 38, 42). Cette exigence de préparation accrue est présentée par certains investigateurs comme une limite de diffusion en pratique de la capsule colique (45).

3.2.3 Interprétation de l'examen par capsule colique

La SFED mentionne dans sa demande que l'examen par capsule colique doit être analysé sur station dédiée par un praticien « *ayant bénéficié d'une formation spécifique réalisée sous l'égide de la SFED* ». Les modalités de formation et de validation ne sont toutefois pas explicitées dans cette demande. Elles sont pour partie décrites dans l'avis technique publié en 2012 par la SFED (1). Celle-ci considère ainsi que l'examen par capsule colique doit être analysé par « *un médecin qualifié en hépato-gastroentérologie pratiquant l'endoscopie diagnostique (niveau 1)* ». Il est précisé que ce médecin doit disposer d'une expérience d'au moins 100 à 150 examens de

¹⁷ Plus précisément : 1 L lavement + 1L d'eau.

¹⁸ Avis technique de la SFED : « *1^{er} booster : phosphate de sodium 30 mL (+ 1L d'eau) ou macrogol-acide ascorbique 0,5 L (+0,5 L d'eau) ou picosulfate de sodium 1 sachet (+1L d'eau) / 2^{ème} booster (en l'absence d'élimination de la capsule et 3 heures après le 1^{er} booster) : phosphate de sodium 25 mL (+ 1L d'eau) ou macrogol-acide ascorbique 0,5 L (+0,5 L d'eau) ou picosulfate de sodium, 1 sachet (+1L d'eau) / 3^{ème} booster (en l'absence d'élimination de la capsule 2 heures après le 2^{ème} booster) : suppositoire de bisacodyl (10 mg)* » (1).

coloscopie optique, les aspects lésionnels étant « *très proches* » de ceux objectivables par capsule colique. Le médecin en charge de ces explorations doit par ailleurs s'astreindre, selon la SFED, à une formation spécifique dispensée notamment par elle. Cette formation porte sur les méthodes de préparation colique, les spécificités de la dynamique d'exploration par capsule, les spécificités de lecture d'examen, la sémiologie colique spécifique, la connaissance des « *indications valides à défaut d'être précisément validées* » et enfin la maîtrise de l'outil de lecture informatique (1).

3.2.4 Complications et contre-indications

Dans son avis technique, la SFED précise qu'un examen par capsule colique expose le patient à un risque de syndrome occlusif par rétention de la capsule au niveau d'une sténose digestive méconnue (1). Elle a estimé que le risque de rétention de la capsule du grêle était inférieur à 1 %. La SFED souligne que « *l'intensité de la préparation [colique] expose le patient aux risques de troubles hydro-électrolytiques imposant le respect des contre-indications propres aux produits utilisés* ». La SFED liste enfin les contre-indications suivantes : « *sténose du tube digestif, grossesse, insuffisance rénale ou cardiopathie sévère* ». Elle stipule que « *l'administration d'une préparation par phosphate ou picosulfate de sodium est contre-indiquée dans les situations suivantes : insuffisance rénale, maladie inflammatoire intestinale, mégacolon, âge inférieur à 18 ans, association à certains traitements comme par exemple les IEC* ».



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

La liste de contre-indications de la capsule colique publiée par la SFED complexifie l'évaluation de cet acte par la HAS, certaines contre-indications retenues étant parallèlement présentées comme indications potentielles. La place de la capsule colique dans ces contextes précis doit donc être clarifiée à l'issue de ce rapport.

3.3 Pratiques françaises et diffusion internationale

Un « observatoire national de l'endoscopie colique par capsule » (ONECC) a été créé à la fin 2011 sous l'égide de la SFED avec la promotion de l'industriel concerné (GIVEN IMAGING). Cet observatoire vise à orienter et sécuriser la diffusion de la capsule colique. Il est composé d'un comité de pilotage (SFED-CREGG-GIVEN IMAGING) et d'un comité scientifique (SFED/CREGG). Les indications prônées par cet observatoire sont plus limitées que celles proposées par la SFED dans sa demande (47). La surveillance des malades à risque élevé de cancer colorectal ou encore l'exploration colique en réanimation sont en effet des indications non reconnues par l'ONECC. Les observations de pratiques issues de l'ONECC sont détaillées dans la partie de ce rapport colligeant les réponses professionnelles apportées à cette évaluation.

La capsule colique a reçu un « marquage CE » dès la 1^{ère} génération de dispositif. De son côté, la *Food and Drug Administration* a autorisé, début 2014, la mise sur le marché de la 2^{nde} génération de capsule. Cette autorisation est limitée à l'indication de coloscopie optique incomplète imputable à une raison technique et non à un défaut de préparation colique (48) et dans l'unique contexte de recherche d'une lésion néoplasique. La capsule de 1^{ère} génération s'était vue opposer un refus d'équivalence diagnostique par la *FDA* (41, 44). En Europe, la capsule colique ne semble prise en charge par un système assurantiel qu'en Allemagne, où sa valorisation n'est définie qu'au cas par cas pour des explorations réalisées dans des indications spécifiques et menées durant l'hospitalisation du patient (49).

4. Protocole d'évaluation

Ce protocole a été rédigé avant évaluation à partir des données présentées par la SFED et en analysant les opinions d'experts et les revues narratives publiées sur ce sujet (4, 5, 17, 30, 31, 33-35, 39-45, 50, 51). Les choix argumentés dans la note de cadrage publiée par la HAS sont synthétisés ci-dessous.

Dans les recommandations en vigueur, les sujets sont répartis selon le contexte de dépistage ou de diagnostic auquel ils répondent. Au-delà et en contexte de dépistage, ces sujets sont également classés selon trois niveaux de risque de cancer colorectal (risque moyen, élevé et très élevé ; Annexe 1). Ce protocole privilégie donc cette structuration des recommandations actuelles, sans toutefois omettre d'y ajouter dès que nécessaire celle de la demande de la SFED qui différencie au-delà les circonstances de coloscopie optique incomplète, refusée ou contre-indiquée.

4.1 Périmètre médical d'évaluation

► Considérations concernant les contextes de dépistage du cancer colorectal

Sujets à risque moyen

La SFED juge que la capsule colique ne répond pas « *aux exigences d'un test de première ligne de dépistage du cancer colorectal des patients à risque moyen* » (1). Cette position s'accorde avec le raisonnement utilisé dans diverses évaluations antérieures de la HAS où, conformément aux recommandations de l'OMS, il est considéré qu'un test ne peut être utilisé en 1^{ère} ligne de dépistage que si son impact sur la mortalité spécifique, son innocuité, son accessibilité, son acceptabilité et son impact économique sont précisément connus (6). L'intérêt de la capsule colique en tant qu'examen de dépistage de 1^{ère} ligne d'un sujet à risque moyen ne constitue donc pas un champ d'évaluation de ce rapport (Annexe 1 et Annexe 2).

Sujets à risque élevé

Fin 2013, la HAS a actualisé en partenariat avec la FSMAD et le CNP-HGE les recommandations concernant la surveillance endoscopique post-polypectomie des sujets dits « à risque élevé » (16, 37). Le recours à la capsule colique en cas de coloscopie incomplète « *n'a pas été retenu car encore en cours de validation dans le cadre strict d'un observatoire national* ». Il est ainsi établi qu'« *en cas d'impossibilité technique de réaliser une coloscopie complète, il convient d'envisager : une nouvelle coloscopie en optimisant les conditions de réalisation (protocole de préparation, matériel, autre opérateur ?) ; une coloscopie virtuelle ou à défaut, un coloscanner à l'eau* » (16). Fin janvier 2014, l'observatoire placé sous l'égide de la SFED (ONECC) soulignait plus largement, que la prescription d'une capsule auprès de patients à haut risque de cancer colorectal relevait de la recherche clinique (26). Dans ce rapport, le dépistage de sujets à risque élevé ne constitue donc pas un champ principal d'évaluation de la capsule colique. Par souci d'exhaustivité, toute nouvelle donnée identifiée concernant ce contexte spécifique sera mentionnée.

Sujets à risque très élevé

L'intérêt de la capsule colique chez les sujets à risque très élevé de cancer colorectal n'est pas évalué dans ce rapport. La fréquence, la précocité et le nombre très élevé de lésions (PAF, polypose adénomateuse familiale et autres polyposes juvéniles), le type lésionnel impliqué (lésions planes en particulier lors

de syndrome HNPCC¹⁹), la prise en charge médico-chirurgicale et oncogénétique en vigueur (colectomie précoce préconisée dans certaines formes de polypose), le nécessaire recours à la chromo-endoscopie voire aux biopsies s'opposent en effet par essence au positionnement de la capsule colique dans ce type de prise en charge (Annexe 1 et Annexe 2) (6, 9, 10, 37, 52-54).

► Considérations concernant les explorations pour diagnostic de symptômes coliques

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

La demande initiale de la SFED proposait d'évaluer la validité de la prescription d'une exploration par capsule colique en contexte de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Le cadrage réalisé par la HAS soulignait toutefois que les recommandations portant sur le diagnostic et le suivi des MICI tout autant que l'observatoire de la capsule colique (ONECC) ou encore les contre-indications des principes actifs utilisés pour la phase de préparation n'étaient pas en faveur de cette indication (1, 15, 37, 38, 55, 56). Suite à la publication de cette note de cadrage, la SFED a adressé un courrier à la HAS, précisant qu'elle ne considérait pas les MICI comme une indication de prescription de la capsule. Ce champ d'évaluation a donc été exclu de ce rapport et les critères de sélection documentaire définis au moment du cadrage ont été modifiés en conséquence.

Hémorragie digestive basse et aiguë

La SFED a rappelé dans sa demande la nécessité de recours en 1^{ère} intention à la coloscopie optique en cas de saignement chronique et le recours au couple coloscopie-angioscanner²⁰ en cas de saignement aiguë et abondante (Annexe 2). Elle a également considéré que, dans un contexte d'hémorragie aiguë et abondante, la capsule colique pourrait compléter ces explorations préalables si celles-ci se révélaient non concluantes. Ce contexte, qualifié de « fréquent », ne faisait toutefois pas l'objet d'estimations chiffrées.

Les recommandations en vigueur ont été complémentaires analysées par la HAS au moment de son cadrage. Ces recommandations ont montré qu'il convenait de distinguer deux contextes (14, 37, 57) :

- un 1^{er} contexte regroupant les patients ayant bénéficié d'une exploration colique complète non concluante et relevant alors d'explorations complémentaires digestives hautes ;
- un 2nd contexte constitué par des sujets n'ayant pas bénéficié d'une exploration complète par coloscopie et dont l'angioscanner n'était pas concluant.

Il a été décidé d'inclure ce 2nd contexte comme champ d'évaluation, en estimant l'intérêt de la capsule colique en cas de coloscopie initiale incomplète dans un contexte d'hémorragie digestive basse aiguë et abondante. Deux éléments théoriques ont alors questionné dès le cadrage l'utilité potentielle de la capsule colique à cette place : l'abondance du saignement ne compromet-elle pas les capacités de détection de la capsule dans ce contexte ? L'absence de geste thérapeutique associée et la longue durée d'examen ne compromettent-elles pas l'utilité de la capsule ? Ce rapport doit ainsi préciser s'il est possible de répondre à ces questionnements.

¹⁹ « HNPCC »: *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*.

²⁰ Scanner abdominopelvien réalisé avec angiographie digestive en cas de saignement actif et abondant (grade B) ; <http://gbu.radiologie.fr/> ; guide de bon usage des examens d'imagerie, Société française de radiologie.

► **Contexte de « coloscopie incomplète » : circonstances hors champ d'évaluation**

Dans un avis technique qu'elle a publié, la SFED a écarté les deux situations suivantes des indications de capsule colique en cas de coloscopie optique incomplète, quel qu'en soit le contexte de diagnostic ou de dépistage (1) :

- la coloscopie incomplète pour cause de défaut de préparation colique, la capsule étant plus sensible à ce défaut et exigeant une préparation renforcée par rapport à celle de la coloscopie optique ;
- les lésions organiques sténosantes identifiées par la coloscopie incomplète, la capsule colique étant soumise dans ce contexte à un risque accru de rétention.

Compte tenu de ces arguments, les contextes de coloscopie incomplète pour cause de défaut de préparation ou de lésions organiques sténosantes n'ont pas été retenus comme champ d'évaluation. Au final et compte tenu de ces éléments d'analyse, il convient de souligner que la capsule colique ne peut constituer que minoritairement une éventuelle « alternative » pour compléter les échecs préalables de coloscopie optique (coloscopie « incomplète » ; Figure 2) : une majorité de ces échecs sont en effet dus à un défaut de préparation colique (50-75 % des cas).

4.2 Critères d'évaluation

► Critères principaux « d'efficacité »

Les contextes de « *coloscopie incomplète* » et de « *coloscopie refusée/contre-indiquée* » sous-tendent deux types d'interaction entre la coloscopie optique et la capsule colique, leur ordre potentiel de réalisation étant inversé (Figure 4). Ces contextes doivent par conséquent être analysés séparément, afin d'en cerner les caractères médicaux distinctifs à partir desquels les critères d'évaluation doivent être définis :

- **dans un contexte de « *coloscopie incomplète* »**, la capsule doit être un **examen décisionnel** (le recours ultime à une coloscopie optique est par définition non réalisable compte tenu des contextes particuliers d'échec considérés) : les observations de capsule doivent permettre à elles seules d'adapter la prise en charge médicale du patient concerné ; l'évaluation de **l'utilité clinique**²¹ de la capsule constitue donc le critère de jugement principal de cette technique dans ce contexte ; l'évaluation de son intérêt diagnostique n'est ici que secondaire et soumis à des écueils méthodologiques majeurs, détaillés en Annexe 4 ;
- **en situation de coloscopie optique « refusée ou contre-indiquée »**, la capsule colique constitue un **examen de tri** devant notamment identifier les patients qui justifient d'une biopsie/exérèse endoscopique (capsule : examen de 1^{ère} ligne mais de 2^{nde} intention ; (58)) ; l'estimation des **performances diagnostiques** de la capsule constitue dans ce contexte le critère principal d'évaluation, étant attendu que la sensibilité de la capsule soit maximale afin de limiter la perte de chance diagnostique d'un sujet n'ayant pas profité d'une exploration de 1^{ère} ligne par coloscopie optique (examen de référence) ; un défaut de spécificité sera source d'éventuels examens inutiles, causes d'un sur-risque et d'un surcoût de prise en charge.

► Test de référence et test de comparaison

En pratique, le recours²² à une « alternative » à la coloscopie optique nécessite d'argumenter un double choix, consistant pour le 1^{er} à certifier le bienfondé médical de recours à une alternative et consistant pour le 2nd à motiver un choix entre plusieurs « alternatives » potentielles. Le 1^{er} de ces choix manque d'appuis consensuels, cette limite ayant été précédemment soulignée. Le 2nd choix peut être orienté en pratique par quatre considérations principales impliquant :

- le type de lésion cible²³ validée pour « l'alternative » envisagée et son adéquation avec la motivation médicale d'exploration ;
- les contre-indications et risques associés à chaque « alternative » ;
- l'utilité clinique et/ou les performances diagnostiques comparées lorsque plusieurs « alternatives » sont envisageables ;
- la préférence émise par le patient, notamment lorsque les critères précédents ne sont pas discriminants.

Compte tenu des notions synthétisées ci-dessus et des indications déjà validées des « alternatives » tomodynamométriques à la coloscopie optique, il a été décidé dans ce rapport de comparer la capsule colique à :

- la coloscopie optique prise pour test de référence et la coloscopie virtuelle prise pour test de comparaison dans un contexte de recherche d'un cancer ou polype colorectal ;
- la coloscopie optique seule, prise pour test de référence de recherche de toute pathologie colique non néoplasique.

²¹ Impact de l'exploration par capsule sur la morbidité/mortalité de la pathologie colique ciblée ; à défaut, estimation des modifications thérapeutiques ou de surveillance induites par la capsule.

²² Quel que soit le contexte de prescription : coloscopie « incomplète » vs coloscopie « refusée/contre-indiquée ».

²³ Cancers et polypes uniquement par exemple pour les alternatives tomodynamométriques.

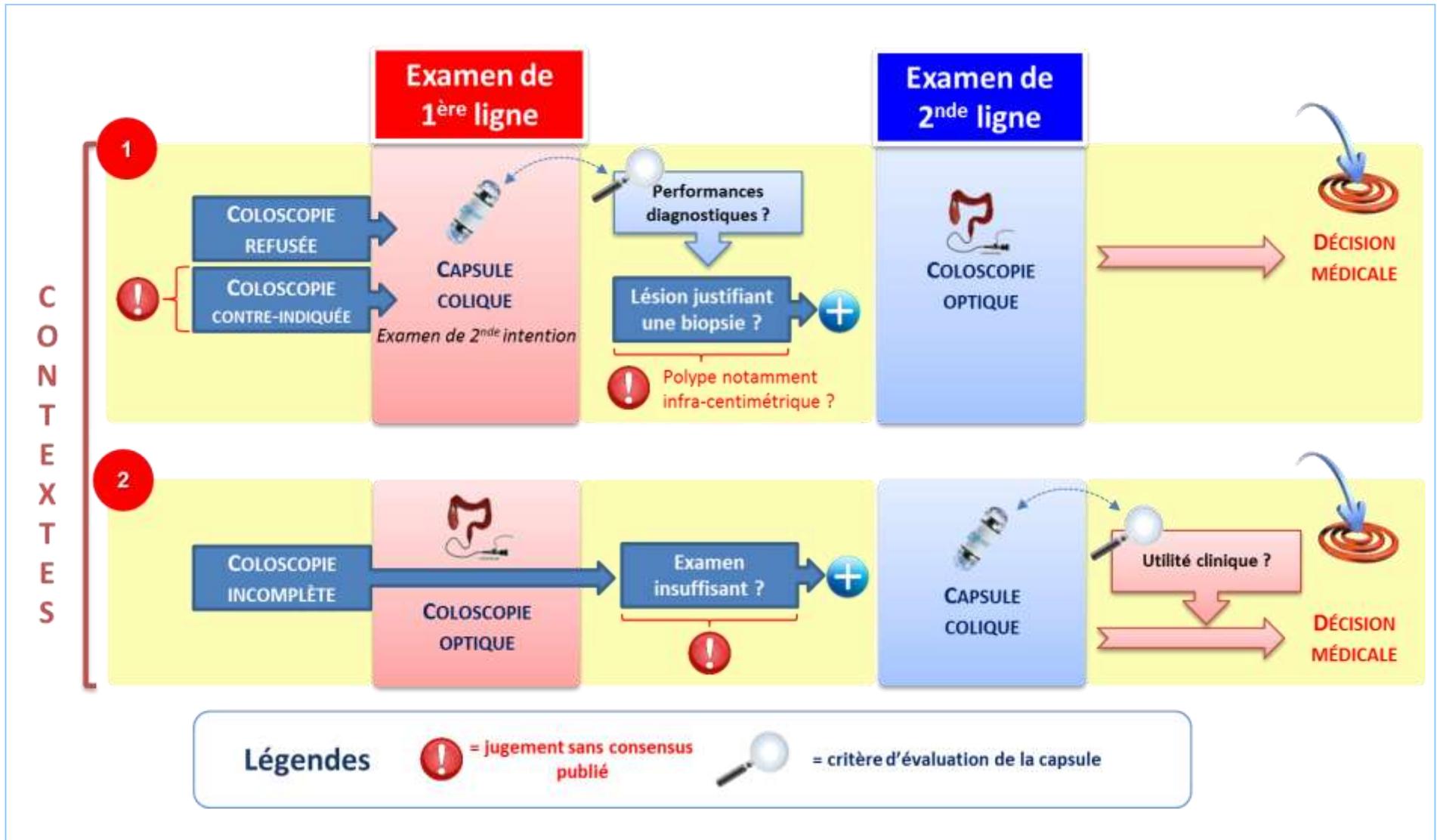


Figure 4. Interaction attendue entre la coloscopie optique et la capsule colique et critères d'évaluation de la capsule définis en conséquence.

► Critères de jugement des performances diagnostiques de capsule colique

Expression attendue des résultats

L'unité expérimentale principale d'expression des performances diagnostiques de la capsule colique peut varier, comme cela est le cas pour toute alternative à la coloscopie (6). Cette unité peut impliquer la lésion cible (unité dite « *per lésion* ») ou au contraire le patient (unité dite « *per patient* »). L'unité « *per lésion* » décrit les capacités de détection par capsule colique de chaque lésion cible appartenant à une catégorie de taille considérée. A l'inverse, tout patient pour lequel la capsule colique a identifié au moins une lésion parmi celles présentes dans la catégorie de taille considérée est qualifié de « vrai positif » « *per patient* ». L'unité « *per patient* » constitue donc potentiellement une expression plus favorable²⁴ des performances diagnostiques de la capsule.

Le recours à la capsule sous-tend en pratique la conduite d'une exploration colique potentiellement réalisée en deux temps : la capsule prise comme examen de « tri » en cas de contre-indication ou de refus de coloscopie optique ne serait complétée par cet examen de référence²⁵ qu'en cas d'examen « positif » (vrai ou faux positif de capsule colique). Il est ainsi attendu que la capsule colique identifie au moins l'une des lésions d'intérêt présentée par le patient, ce type d'identification « *a minima* » suffisant à motiver la réalisation d'une coloscopie optique, à qui incombe la charge d'identifier chaque lésion pour en permettre la biopsie voire l'exérèse. L'unité « *per patient* » constitue donc l'unité la plus adaptée pour décrire l'interaction attendue entre la capsule et la coloscopie optique en contexte de coloscopie refusée ou « contre-indiquée ». Cette unité permet par ailleurs et contrairement à l'unité « *per lésion*²⁶ », de dénombrer les « vrais négatifs », autorisant ainsi d'estimer la spécificité de la capsule en plus de sa sensibilité. Cette dualité de résultats permet de quantifier la proportion de patients soumis à une double exploration colique (capsule puis coloscopie optique) soit à juste titre (vrais positifs pris en compte par la sensibilité), soit par erreur de diagnostic de la capsule colique (faux positifs intégrés à la spécificité).

Au-delà, les performances diagnostiques de capsule colique doivent être exprimées par type lésionnel²⁷ (polypes, lésions planes, masse évoquant un cancer, ...), par catégorie de taille²⁸ et sans distinction histologique²⁹ (ex. polypes de 1-5 mm, de 6-9 mm et ≥ 10 mm). Elles doivent en outre être estimées par lecteur et par génération spécifique de capsule colique³⁰, sans amalgame.

²⁴ Un patient pour lequel la capsule identifie un polype de 10 mm mais n'identifierait pas un polype de 7 mm est considéré comme « vrai positif » « *per patient* » de détection des lésions « ≥ 6 mm ». En unité « *per lésion* », cet examen de capsule colique aurait abouti à un « vrai positif » (polype de 10 mm) mais aussi à un « faux négatif » (polype de 7 mm).

²⁵ La caractérisation histologique est nécessaire pour définir la prise en charge adéquate du patient, d'où cette nécessité d'une coloscopie optique après examen positif par capsule colique.

²⁶ Il n'est pas possible de « dénombrer » les lésions coliques absentes, le dénombrement des « vrais négatifs » *per lésion* est ainsi impossible. Il n'est alors pas possible d'estimer une spécificité « *per lésion* » de capsule colique.

²⁷ Le relief et la couleur de ces différents types de lésion varient et peuvent influencer les performances diagnostiques de la capsule colique.

²⁸ Un risque de biais de spectre existe lorsque certaines caractéristiques cliniques des sujets inclus dans un essai diagnostique influencent les performances du test évalué ; dans le contexte particulier de ce rapport, toute proportion importante de sujets présentant des lésions coliques de grande taille favorise l'estimation de performances diagnostiques plus élevées du test évalué qui repose, pour rappel, sur une analyse du relief de la muqueuse colique ; il convient donc de tenir compte de la taille des lésions présentées par les sujets inclus pour prendre en compte ce facteur de variation de performances diagnostiques (le « spectre » de patients inclus influencent les estimations obtenues à l'issue d'un essai).

²⁹ La capsule colique, comme les autres examens d'exploration colorectale, n'a pas de capacité de caractérisation histologique des lésions qu'elle suspecte ; l'expression potentielle de performances diagnostiques de capsule colique selon un type histologique particulier implique alors une sélection *a posteriori* d'une partie des lésions suspectées initialement par la capsule colique en classant ce sous-groupe de lésions selon des résultats anatomopathologiques inconnus en pratique au moment de la réalisation de la capsule colique.

³⁰ 1^{ère} ou 2^{nde} génération de capsule colique, ces générations faisant l'objet de différences techniques notoires.

Examen de la validité et de l'applicabilité des résultats

La sélection et l'appréciation de la validité des résultats diagnostiques présentés dans ce rapport ont suivi les standards internationaux. Pour ce faire, les exigences du « **QUADAS 2**³¹ » et les recommandations du « **Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group** » ont été prises en compte (59, 60). Trois catégories de critères de sélection des essais diagnostiques ont été tout d'abord définies :

- **critères méthodologiques** : cohorte diagnostique prospective (n>30) comparant systématiquement et en insu la capsule colique (test index) à la coloscopie optique (test de référence) ; comparaison 2^{re} et directe à la coloscopie virtuelle souhaitée (test de comparaison) ;
- **critères techniques** : génération unique de capsule colique (1^{ère} ou 2^{nde} génération) ; préparation colique systématique ; lecteur unique d'examen ;
- **critères médicaux** : sensibilités/spécificités « per patient » exprimées par catégorie de taille (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) d'une cible lésionnelle unique (masse évoquant un cancer, lésion plane, polype,... mais hors MICI) exprimée sans distinction histologique ; statut lésionnel des sujets inconnu à l'inclusion (essais de phases III ou IV de Sackett et Haynes (61)).

Les **risques de biais** et l'**applicabilité** des études répondant à ces critères ont été analysés après avoir adapté la grille du « **QUADAS 2** » à l'évaluation de la capsule colique. Les critères et règles de jugement utilisés à cet effet ont été définis *a priori* et figurent en Annexe 6 et Annexe 7. Sur cette base, les risques de biais ont été qualifiés de faibles, incertains ou élevés et l'applicabilité des résultats a été jugée³² « improbable », « incertaine » ou au contraire « probable ». Les données jugées à haut risque de biais ont été exclues, ces données contestables ne permettant pas à la HAS d'émettre de conclusion factuelle. Les études présentant un ou plusieurs motifs d'applicabilité « improbable » ont été quant à elles spécifiquement commentées.

Méta-analyse par méthode aléatoire bivariée

Les performances diagnostiques de capsule colique ont été estimées par méta-analyse selon les standards énoncés par la collaboration *Cochrane*³³. Afin de faciliter la lecture de ce rapport, les spécificités méthodologiques de cette méta-analyse sont énoncées dans la partie présentant les résultats d'évaluation et en Annexe 8.

► Sécurité de la capsule colique

L'évaluation de la sécurité de capsule est indispensable à la définition de la balance bénéfique/risque de cette modalité d'exploration. La délimitation du périmètre médical d'évaluation a plus spécifiquement montré que des préoccupations de sécurité pouvaient être au cœur des motivations de recours à cet examen, en particulier en contexte de coloscopie refusée ou « contre-indiquée ». Dans la littérature générale, les effets indésirables de l'exploration par capsule sont imputés à la phase de préparation exigée par cet examen et à son risque spécifique de rétention. Ces effets indésirables n'étant pas liés à la génération de capsule³⁴ et l'objectif de cette évaluation étant d'estimer aussi précisément que possible la fréquence de survenue de ces événements, il a été décidé, pour ce champ spécifique d'évaluation, de ne pas distinguer la génération de capsule.

³¹ « **QUADAS** » : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* ; <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/>

³² La qualification globale de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une ou de plusieurs des questions associées (Annexe 6 et Annexe 7).

³³ <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>

³⁴ Les capsules coliques de 1^{ère} et 2^{nde} génération présentent la même taille.

4.3 Consultations et informations extérieures

4.3.1 Recueil du point de vue des parties prenantes

Un rapport provisoire évaluant les données publiées conformément à la méthode décrite ci-avant a été transmis aux parties prenantes.

► Professionnels de santé

Les organismes professionnels sollicités sont ceux qui sont directement impliqués par la pratique d'exploration colorectale. Il s'agit ainsi du Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie (CNP HGE) et du Conseil professionnel de la radiologie française (G4).

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (62), dans le cas présent comme groupes professionnels directement concernés en pratique par les conséquences de ce rapport d'évaluation (proposition ou non d'inscription de la procédure de capsule colique à la liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance maladie). Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. En pratique, le président de chaque organisme concerné a été directement sollicité pour exprimer le (ou les) point(s) de vue argumenté(s) de l'instance qu'il représente en répondant à un questionnaire ouvert, rédigé par la HAS. Une 1^{ère} consultation a été conduite en décembre 2014 et janvier 2015. Une 2nde consultation du CNP HGE a été mise en œuvre en mars-avril 2015, après avoir analysé les résultats d'une nouvelle étude (63) publiée après la 1^{ère} consultation réalisée. Les points de vue ainsi émis à l'occasion de ces consultations ont été synthétisés dans le corps de ce rapport et sont intégralement rapportés à l'Annexe 9.

► Industriel concerné

Ce même document a été envoyé pour information à l'industriel en charge de l'unique dispositif de capsule colique distribué en France au moment de cette évaluation (*Given Imaging*[®]). Il lui a été notamment demandé de transmettre le protocole technique fourni en pratique aux professionnels et toute donnée d'efficacité, sécurité ou diffusion qu'il acceptait de rendre publique (Annexe 9).

4.3.2 Groupe de lecture

Le rapport de la HAS a été également adressé avant publication et pour commentaires aux trois organismes professionnels listés ci-dessous afin de s'assurer de la cohérence, objectivité et lisibilité de l'évaluation réalisée (Annexe 9) :

- Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) & Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD), ces professionnels étant notamment concernés par la qualité des bilans préopératoires réalisés ou, plus exceptionnellement, par la prise en charge chirurgicale d'éventuelle rétention de capsule ;
- Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR), ces professionnels étant concernés par l'estimation de la balance bénéfique/risque d'une coloscopie optique sous sédation/anesthésie ;
- Collège de la médecine générale, ces professionnels étant concernés par la prise en charge en amont et en aval de toute exploration colorectale.

4.3.3 Information inter-agences sanitaires

Pour finir, ce rapport a été adressé à l'Institut national du cancer (INCa) et à l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin de les informer de ce travail d'évaluation.

4.4 Synthèse

4.4.1 Questionnement général d'évaluation

Les champs et critères d'évaluation sont résumés à la Figure 5. Les analyses contextuelles réalisées ont conduit à articuler cette évaluation de la capsule colique autour des quatre questions principales suivantes :

QUESTION N°1 : UTILITÉ CLINIQUE

- ▶ L'utilité clinique³⁵ de la capsule colique est-elle connue lors de sa prescription en contexte de coloscopie optique incomplète ?
- ▶ Peut-elle être comparée dans ce contexte à celle de la coloscopie virtuelle ?

QUESTION N°2 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES

- ▶ A quelle perte de chance diagnostique est exposé un sujet par choix (refus) ou par contrainte (contre-indication de coloscopie optique) lors de recours à la capsule colique en lieu et place de la coloscopie optique (= examen de référence) ?
- ▶ Dans les contextes de « refus » ou « contre-indication » de coloscopie optique et exclusivement dans un contexte de recherche de lésions cancéreuses et/ou de polypes³⁶, est-il possible de préciser si un patient s'expose à une perte de chance diagnostique si la réalisation d'une capsule colique est privilégiée à celle d'une coloscopie virtuelle ?
- ▶ Dans le contexte de coloscopie optique « incomplète », est-il possible d'estimer le taux de positivité de la capsule colique et est-il possible de le comparer directement à celui de la coloscopie virtuelle (critère secondaire) ?

QUESTION N°3 : SÉCURITÉ D'EXAMEN

- ▶ Quels effets indésirables sont associés à une exploration par capsule colique ?
- ▶ Quelles sont les contre-indications d'exploration par capsule colique ?

QUESTION N°4 : PLACE DE LA CAPSULE COLIQUE PROPOSÉE À L'ÉTRANGER

- ▶ Des recommandations professionnelles étrangères ont-elles argumenté une place pour la capsule colique au sein de la stratégie globale d'exploration colorectale ?

³⁵ Utilité clinique : impact de l'examen par capsule colique sur l'histoire naturelle (utilité directe) et/ou la prise en charge de la pathologie colique objectivée (utilité indirecte).

³⁶ Indications validées de coloscopie virtuelle par la HAS en 2010 (6).

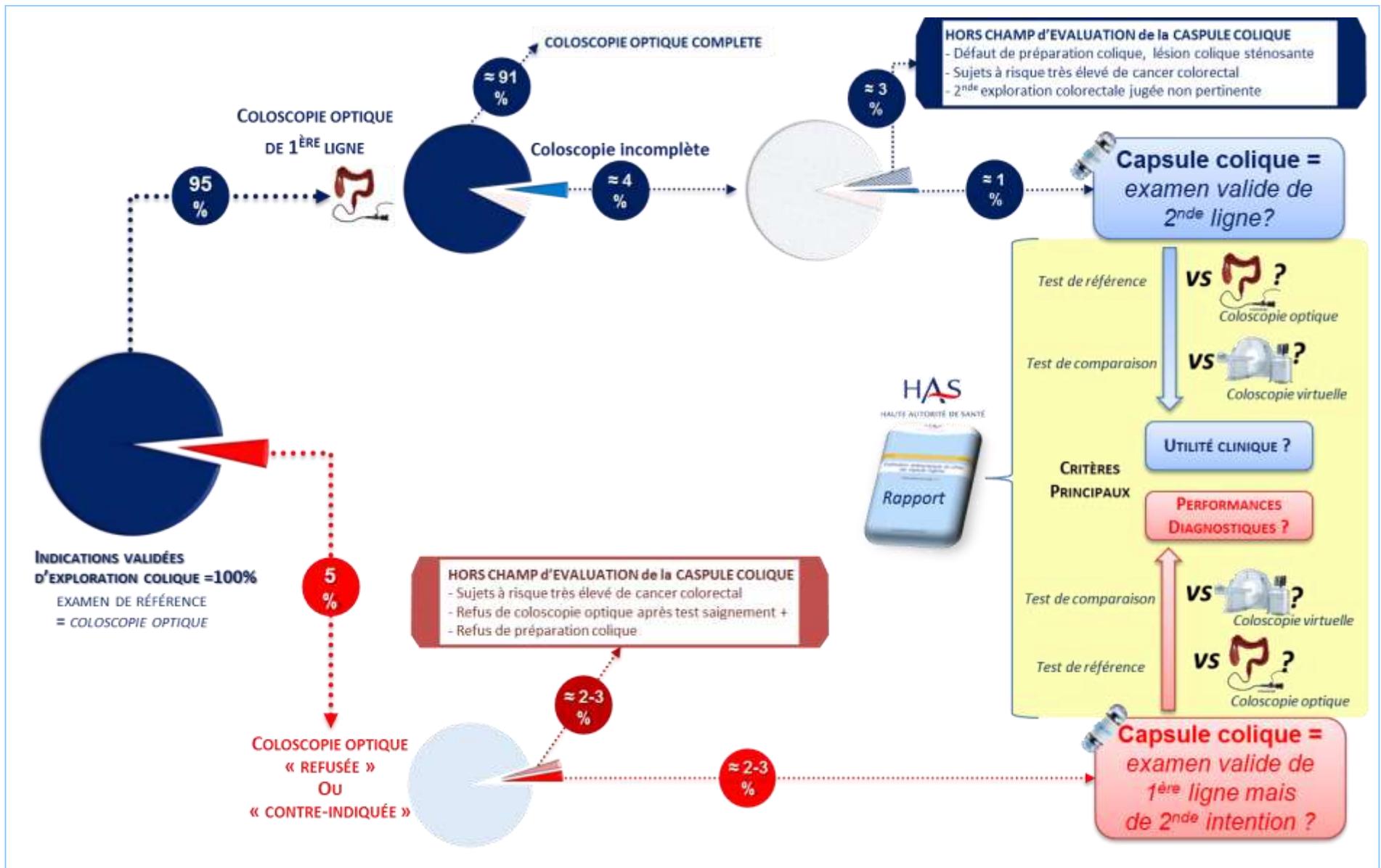


Figure 5. Critères et champs d'évaluation de la capsule colique retenus en réponse à la demande de la SFED.

4.4.2 Champs et critères d'évaluation

Conformément aux recommandations internationales *PRISMA*³⁷, les champs et critères d'évaluation de la capsule ont été synthétisés à l'aide de la formulation *PICO*³⁸ (64).

P	PATIENTS
	<p><u>Dépistage</u> d'un sujet ayant un test de saignement occulte positif en contexte de coloscopie optique incomplète ou contre-indiquée</p> <p><u>Diagnostic</u> d'un cancer colorectal chez un sujet présentant des « symptômes coliques » quel que soit le contexte (coloscopie optique incomplète, contre-indiquée ou refusée)</p> <p><u>Diagnostic</u> de la pathologie colique à l'origine d'hémorragie digestive basse, aiguë et abondante en cas d'angioscanner non concluant et de coloscopie optique incomplète</p>
I	INTERVENTION
	<p>Capsule colique de 1^{ère} ou 2^{nde} génération, associée à une préparation colique</p>
C	COMPARATEURS
	<p><u>Principal</u> : coloscopie optique (test de référence) / <u>Secondaire</u> : coloscopie virtuelle (CV)</p>
	CRITERES D'EVALUATION (<i>Outcomes</i>)
	<p>Question 1 : utilité clinique en contexte de coloscopie optique « incomplète »</p> <p><u>Critères principaux</u> : estimations de l'impact d'un examen de capsule sur l'histoire naturelle de la pathologie colique objectivée (morbidité, mortalité = bénéfices directs) ou à défaut, impact sur le traitement ou la surveillance mis en œuvre (= bénéfices indirects)</p> <p><u>Critères secondaires</u> : comparaison de l'utilité clinique de la capsule à celle de la CV</p> <p>Question 2 : performances diagnostiques de la capsule colique</p> <p>Contexte de coloscopie optique « refusée » ou « contre-indiquée »</p> <p><u>Critères principaux</u> : estimations par comparaison systématique, directe et en insu à la coloscopie optique des sensibilité/spécificité « <i>per patient</i> » de la capsule colique, une sensibilité maximale étant attendue ; estimations exprimées par catégorie de taille d'une cible lésionnelle unique et précise (hors MICI), sans distinction histologique et par lecteur ; taux d'examens complets de capsule colique</p> <p><u>Critères secondaires</u> : comparaison directe des estimations de performances diagnostiques de capsule colique et coloscopie virtuelle ; comparaisons limitées à la recherche de cancers ou polypes avec validation systématique par coloscopie optique conformément aux exigences formulées ci-dessus</p> <p>Contexte de coloscopie optique « incomplète »</p> <p><u>Critères secondaires</u> : comparaison directe des « taux de positivité³⁹ » de la capsule colique à ceux de coloscopie virtuelle (taux exprimés au minimum par un % de sujets pour lesquels un cancer ou une lésion d'intérêt a été identifié) ; taux d'examens complets par capsule</p>

³⁷ « PRISMA » : acronyme pour « Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses ».

³⁸ « PICO » : acronyme pour « Patient, Intervention, Comparator, Outcome ».

Question 3 : sécurité de la capsule colique

Toute description d'effet indésirable imputé à la capsule, souhaitant que ces descriptions soient complétées par une analyse des conséquences médicales associées (traitements mis en œuvre ; hospitalisation induite ou prolongée ; séquelles et invalidités)

NB : ce critère aura un rôle clé dans l'évaluation de la validité médicale de prescription d'une capsule colique en cas de refus par « crainte d'invasivité » ou de contre-indication de la coloscopie optique

Question 4 : place de la capsule colique proposée à l'étranger

Recours recommandé à la capsule colique dans toute indication validée de coloscopie optique (7, 37)

La HAS a choisi de ne pas exclure de ce rapport les publications impliquant la 1^{ère} génération de capsule colique, bien que la 2^{nde} génération soit désormais la seule distribuée en France. Ce choix poursuit un objectif qui dépend du questionnement traité et qui est explicité ci-dessous :

- **question 2, estimation des performances diagnostiques de capsule** : la capsule *Pillcam Colon 2[®]* a été obtenue à partir d'améliorations technologiques de la 1^{ère} génération de dispositif (augmentation de l'angle et de la fréquence de prise de vues) ; en choisissant de ne pas écarter les études impliquant cette 1^{ère} génération, la HAS se donne la possibilité d'apprécier si les performances diagnostiques de cette ancienne génération peuvent être considérées comme suffisantes ; si tel est le cas, les exigences de recherche clinique portant sur la 2^{nde} génération de capsule pourraient être alors moindres, les améliorations dont elle a fait l'objet pouvant soit augmenter, soit maintenir les performances de la 1^{ère} génération ; le choix d'une analyse globale des données publiées permet donc à la HAS d'adapter son avis à l'historique complet du développement de la capsule colique. Ce choix est d'autant plus nécessaire que ce rapport constitue la 1^{ère} évaluation technologique spécifique de cet examen par la HAS.
- **question 3, évaluation de la sécurité de capsule colique** : les événements indésirables associés à une procédure de capsule sont liés au dispositif ou à la préparation colique qui lui est toujours associée ; constatant que la taille des dispositifs de 1^{ère} et 2^{nde} génération est identique et constatant que les modalités de préparation ne dépendent pas de la génération de capsule utilisée, la HAS a choisi, contrairement à la question précédente, de considérer l'ensemble des données disponibles en bloc, c'est-à-dire sans distinction de génération de capsule ; ce choix permet de profiter de la totalité de l'expérience sécuritaire acquise depuis les débuts du développement de cette technique, le but ultime étant de produire des estimations de sécurité les plus précises possibles.

³⁹ « Diagnostic yield ».

4.4.3 Recherche et sélection documentaires

► Stratégie de recherche bibliographique⁴⁰

- **Période de recherche** : du 01/01/2005 au 16/12/2015.
- **Recherches principales** sur bases de données des publications indexées par *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, *Center for Reviews and Dissemination databases*.
- **Recherches complémentaires** : sites internet d'agence d'évaluation et d'organismes professionnels (n=95, Annexe 5) ; référence des publications identifiées ; recherche de résumés indexés⁴¹ sur *Science Direct* et dans les registres du *Current Controlled Trials* d'études prospectives conduites depuis 2013 (inclusion : n>30) impliquant une exploration par capsule colique ; recherche des présentations réalisées au cours des cinq dernières années à la *Digestive Disease Week*.

► Critères de sélection documentaire

Critère technique

L'une des explorations colorectales doit impliquer une génération spécifique de capsule colique (1^{ère} ou 2^{nde} génération) et succède à une phase de préparation colique.

Critères méthodologiques

Question 1, utilité clinique

- Etude prospective randomisant la stratégie de prise en charge diagnostique et estimant tout impact d'une exploration par capsule colique sur l'évolution (morbidité, mortalité) et/ou la prise en charge (traitement et/ou surveillance) de la pathologie colique objectivée; revue systématique⁴² analysant ce type d'étude.
- A défaut, étude prospective (n>30) ayant défini par protocole les modalités d'estimation de l'utilité de la capsule colique.

Question 2, performances diagnostiques

- sensibilité/spécificité « per patient » : cohorte diagnostique prospective (n>30) impliquant au minimum une exploration par capsule colique et par coloscopie optique ; revue systématique ou méta-analyse n'incluant que des cohortes diagnostiques telles que décrites ci-dessus et dont la recherche documentaire porte au minimum jusqu'en 2013.
- « taux de positivité d'examen » : essai prospectif (n>30) conduit dans un contexte de recherche de cancer colorectal après coloscopie incomplète et avec réalisation chez un même sujet d'une capsule colique et d'une coloscopie virtuelle.

Question 3, sécurité

- Etude prospective ayant défini par protocole le suivi et l'analyse de la sécurité de capsule colique.
- A défaut, observations issues des cohortes diagnostiques sélectionnées (cf. question 2).

Question 4, recommandations de bonnes pratiques

- Recommandations de bonnes pratiques publiées depuis 2008⁴³ intéressant spécifiquement la capsule colique ou portant globalement sur le diagnostic ou le dépistage de toute pathologie colique visée par la demande de la SFED (dépistage des sujets à très haut risque exclu, MICI exclues).
- Evaluation de technologie de santé (HTA) émanant d'une agence étrangère d'évaluation et portant spécifiquement sur la capsule colique.

⁴⁰ Protocole détaillé présenté en Annexe 5 (équation de recherche documentaire, liste des sites consultés).

⁴¹ « colon capsule », « colonic capsule », recherche de mots clés sur titre.

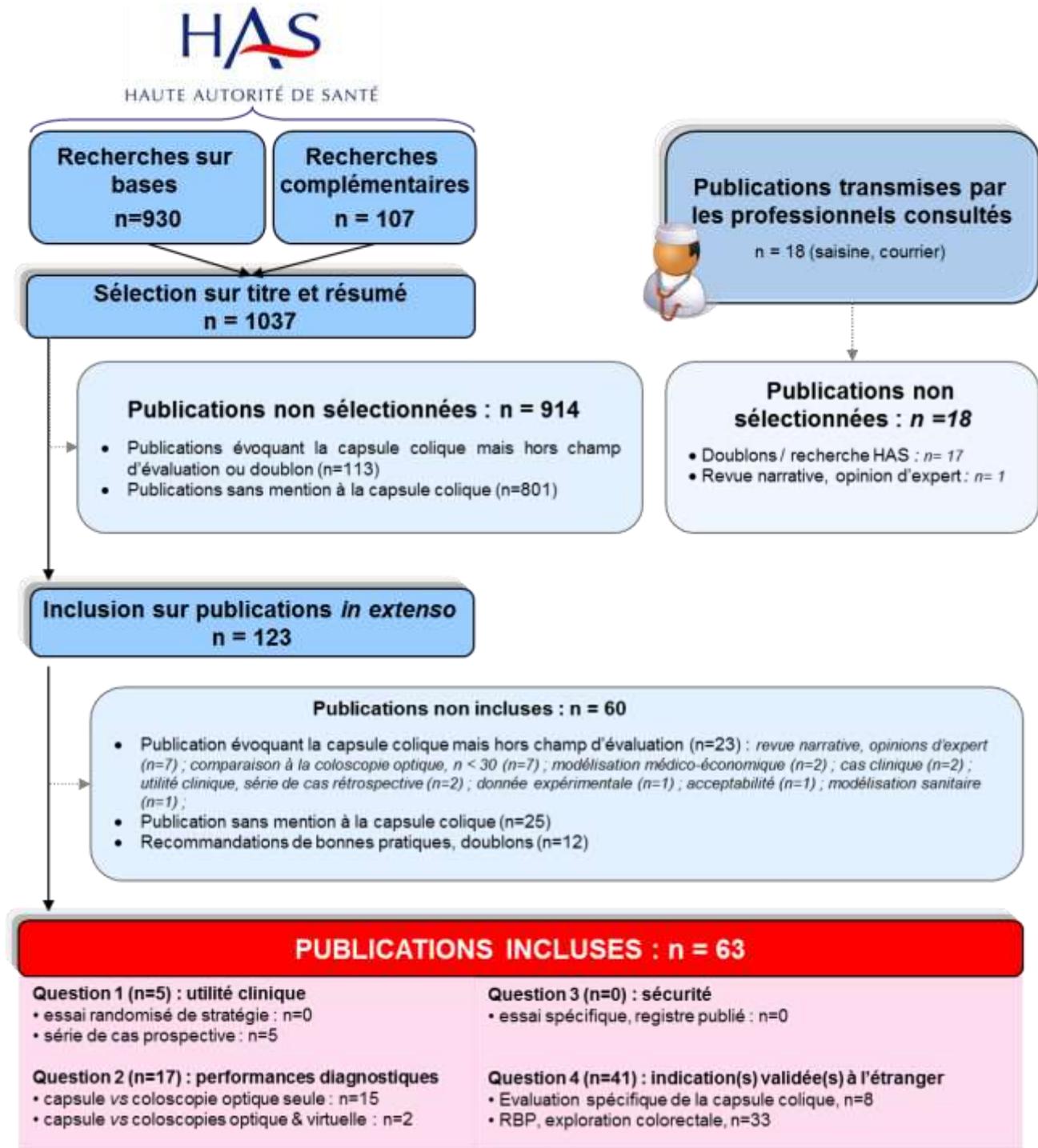
⁴² Au mieux sous forme d'une méta-analyse si cette synthèse quantitative est méthodologiquement licite.

⁴³ La mise sur le marché de la capsule colique est récent (i.e., 2007). De ce fait, les recommandations de bonnes pratiques publiées avant 2008 ne peuvent pas avoir tenu compte de la capsule. Elles n'ont donc pas été recherchées.

5. Résultats d'évaluation

5.1 Sélection documentaire

La sélection bibliographique réalisée est retranscrite ci-dessous au travers d'un diagramme conforme aux recommandations des consortiums *PRISMA* & *Cochrane*.



« RBP » : recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

5.2 Question 1 : utilité clinique

5.2.1 Sélection documentaire

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié cinq études décrivant l'utilité clinique de la capsule colique :

- ▶ M Pioche *et al.* (*Endoscopy*, 2012)(65),
- ▶ SN Adler *et al.* (*Surgical Endoscopy*, 2013)(66),
- ▶ L Negreanu *et al.* (*World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2013)(67),
- ▶ O Alarcon-Fernandez *et al.* (*Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013)(68),
- ▶ K Triantafyllou *et al.* (*Gastrointestinal Endoscopy*, 2014)(69).

5.2.2 Périmètre et méthode d'évaluation

Aucune des études sélectionnées ne définit l'impact de la capsule sur l'évolution médicale des pathologies coliques identifiées. L'utilité de cet examen ne peut donc être évaluée qu'indirectement, en estimant les taux de sujets soumis⁴⁴ après capsule à une exploration colorectale complémentaire ou à un traitement en lien avec leur motif initial d'examen. Il est alors fait l'hypothèse que ces décisions exerceront un impact favorable sur l'évolution de la pathologie colique objectivée. Des données reposant sur cette hypothèse aboutissent à une présomption d'utilité et non à une démonstration factuelle de cette utilité.

L'une des études identifiées, publiée par Pioche *et al.*, a été conduite sous l'égide de la SFED (65). Comme le décrit le contexte de ce rapport, cette étude précise que la prise en charge des sujets ayant eu une coloscopie incomplète ne fait pas l'objet d'un consensus professionnel. Cette étude définit alors, selon le motif initial d'exploration, le type de lésion colorectale qu'elle juge comme étant une cible pertinente d'un examen par capsule colique. Cette étude considère ainsi que les tumeurs, les polypes, les lésions d'angiodyplasie et celles associées aux MICI peuvent expliquer des contextes de rectorragie ou d'anémie par carence martiale (65). Elle considère également que des douleurs abdominales peuvent être expliquées par des lésions de MICI ou de diverticulite. Elle juge enfin que, dans un contexte de dépistage, les polypes ≥ 6 mm, l'association d'au moins trois polypes et les tumeurs constituent des « lésions significatives » cibles de l'exploration par capsule.

Ces considérations ont été reprises dans ce rapport et ont été appliquées aux cinq études identifiées. Les estimations présentées répondent également aux exigences suivantes :

- ▶ dans les contextes de coloscopie incomplète et conformément à l'attitude des auteurs, seules les lésions non préalablement identifiées par coloscopie optique ont été considérées ;
- ▶ les examens complémentaires pris en compte impliquaient toute modalité usuelle potentielle d'exploration colorectale (coloscopie optique, recto-sigmoïdoscopie, TDM,...) ;
- ▶ dans un contexte de dépistage, les traitements pris en compte consistaient en des polypectomies endoscopiques ou en des interventions chirurgicales pour cancer colorectal ; dans un contexte d'exploration diagnostique, les traitements considérés pouvaient être endoscopiques⁴⁵, chirurgicaux ou encore médicamenteux ; pour les sujets symptomatiques⁴⁶, les polypes ≥ 6 mm et l'association d'au moins trois polypes ont été considérés à part comme lésions significatives de découverte fortuite.

Dans les cinq études sélectionnées, les examens par capsule n'ont pas fait l'objet d'une vérification systématique par coloscopie optique. Dans ce contexte, il n'est pas possible d'évaluer l'exactitude des examens par capsule mettant un terme à la prise en charge des sujets

⁴⁴ Par souci d'exactitude, les sujets refusant la prise en charge proposée ne seront pas comptabilisés dans ces estimations (enjeu d'applicabilité des résultats présentés). Dans cette partie, ne sont pas pris en compte dans l'estimation du « taux de sujets soumis à un traitement adapté », les sujets adressés à une polypectomie pour qui la coloscopie n'a pas retrouvé la lésion suspectée par capsule colique ou a retrouvé une lésion < 6 mm.

⁴⁵ Coagulation au laser argon d'une lésion d'angiodyplasie par exemple.

⁴⁶ Exploration motivée par un but diagnostique et non par un objectif initial de dépistage.

considérés : il peut s'agir en effet de sujets ne présentant effectivement aucune lésion significative ; il peut toutefois s'agir aussi de sujets pour qui la capsule a omis les lésions cibles ; il peut enfin s'agir de sujets refusant la prise en charge proposée à l'issue de cet examen. L'impossible distinction entre ces différentes éventualités ne permet aucune analyse pertinente de ce type de résultat.

Les intervalles de confiance associés aux taux présentés dans cette partie ont été estimés par méthode binomiale à l'aide du logiciel R (version 3.1.1), en utilisant les données brutes rapportées par les auteurs dans les publications *princeps*.

5.2.3 Schéma et contextes d'études

► Contexte épidémiologique-clinique et schéma d'étude

Les études sélectionnées ont regroupé 324 examens par capsule réalisés auprès de sujets âgés de 60 ans en moyenne. Les contextes de pratique sous-tendus sont très hétérogènes (Tableau 3) :

- les explorations pour dépistage impliquent 36 à 90 % des sujets inclus par étude ;
- deux études n'ont inclus que des sujets ayant eu préalablement une coloscopie optique incomplète (Alarcon-Fernandez *et al.*, Triantafyllou *et al.*) ; deux autres études ont inclus une proportion variable de sujets ayant eu au préalable une coloscopie incomplète (Pioche *et al.*, Negreanu *et al.*) ; enfin, Adler *et al.* n'ont inclus aucun sujet ayant eu une coloscopie optique au préalable⁴⁷.

Ces études correspondent toutes à des séries de cas prospectives. A l'exception d'Adler *et al.* qui ne détaillent pas leur procédure de sélection, ces études ont écarté 5 à 35 % des sujets éligibles (20 % en moyenne), les exclusions les plus fortes concernant les deux études n'ayant recruté que des sujets ayant eu au préalable une coloscopie incomplète⁴⁸ (i.e., 25 % (68) et 35 % (69)).

► Contexte technique

Les 2/3 des examens recensés ont impliqué la capsule de 1^{ère} génération (Tableau 3). Sur l'ensemble des explorations initiées, 3 à 6 % ont fait l'objet d'un échec complet (médiane par étude : 5,7 %) et 10 à 21 % des autres explorations se sont révélées incomplètes (médiane par étude : 18,6 %). Au final, 12 à 27 % des examens par capsule ont ainsi fait l'objet d'un échec partiel ou total (médiane par étude : 24 %). Alarcon-Fernandez *et al.* et Triantafyllou *et al.* précisent que 10 à 15 % des coloscopies optiques préalablement incomplètes n'ont pas été pleinement complétées par capsule colique. Enfin, la préparation colique était jugée inadéquate pour 25 à 40 % des sujets d'étude, Adler *et al.* se distinguant en estimant ce taux à 5 % (Tableau 3). Près d'un tiers des sujets de cette étude ont toutefois fait l'objet d'une exploration par capsule colique particulièrement rapide (< 3h).

► Limites

Trois des cinq études identifiées présentent une particularité les exposant à un risque de surestimation de l'utilité clinique indirecte de capsule colique :

- dans l'étude d'Alarcon-Fernandez *et al.*, deux voire trois lecteurs ont lu chaque examen par capsule colique, alors qu'un lecteur unique est en pratique impliqué ;
- Adler *et al.* n'ont inclus que des sujets n'ayant eu aucune coloscopie optique préalable ; il est alors attendu que pour un même motif d'exploration, la prévalence de lésions de ces sujets soit supérieure à celle de sujets ayant eu au préalable une coloscopie incomplète, puisque seules les lésions non vues initialement sont considérées pour décrire l'utilité de capsule ; il

⁴⁷ Cette étude n'a inclus que des sujets « géographiquement éloignés » d'un centre d'endoscopie digestive.

⁴⁸ Dans ces deux études, les sujets inclus ne représentaient au final qu'environ 10 à 30 % des effectifs recensés de coloscopie incomplète. Ces faibles taux s'expliquent notamment par l'exclusion des sujets ayant fait l'objet d'un échec préalable de coloscopie en raison d'un défaut de préparation colique ou en raison d'une lésion sténosante.

en est pour partie de même pour Negreanu *et al.* qui ont inclus une majorité de sujets n'ayant pas eu de coloscopie optique préalable.

Les taux de traitement et d'exploration secondaires évalués dans cette partie dépendent en grande partie de la prévalence des lésions cibles dans le groupe de sujets sélectionnés. L'hétérogénéité des contextes cliniques considérés dans les publications identifiées rend ces prévalences non superposables. Il n'est donc pas possible de synthétiser ces résultats au travers de taux uniques. Seule une description des moyennes et extrêmes objectivés peut apporter une information préliminaire. La limite principale de cette analyse sera toutefois de ne permettre aucune transposition évidente à la pratique.

5.2.4 Analyse descriptive des données publiées

► Taux de traitements en lien avec leur motif initial de prise en charge

En moyenne et par étude :

- **15 %** des sujets explorés dans un **contexte de dépistage** ont fait l'objet, après capsule, d'une **coloscopie thérapeutique avec polypectomie** de lésions « significatives⁴⁹ » (Figure 6, Tableau 4) ; en moyenne, 30 % des sujets à qui cette polypectomie a été proposée ne l'ont pas effectué, l'étude française de Pioche *et al.* et celle de Negreanu *et al.* objectivant des taux de réalisation effective ≤ 50 % (taux de polypectomie prescrite non mise en œuvre, valeurs extrêmes par étude : 0-57 %) ;
- **7 % des sujets** explorés pour **syndromes coliques** ont fait l'objet d'un **traitement en lien avec leur motif initial d'exploration**, ce traitement ayant été décidé à partir des observations par capsule (Figure 7, Tableau 4).

Ces estimations sont assorties de larges intervalles de confiance (les effectifs impliqués sont faibles ; Figure 6 et Figure 7, Tableau 4). L'estimation du taux de sujets bénéficiant après capsule d'un traitement en lien avec leur motif initial d'exploration reste donc liée à une incertitude majeure.

► Taux de polypectomie pour lésion fortuite chez les sujets symptomatiques

En moyenne et par étude, **6 %** des sujets symptomatiques ont fait l'objet d'une polypectomie suite à la découverte fortuite de polypes « significatifs » (Tableau 4, Figure 8). En moyenne, **25 % des polypectomies prescrites** dans ce contexte **n'ont pas été réalisées** (valeurs extrêmes par étude : 0-50 %). L'insuffisance de données⁵⁰ ne permet pas d'aller au-delà de ces observations préliminaires.

► Taux d'explorations colorectales secondaires recommandées

En moyenne et par étude, environ **un tiers des sujets** s'est vu recommandé, après capsule colique, la conduite d'une exploration colorectale complémentaire, diagnostique ou thérapeutique (Tableau 4, Figure 9). Près de 70 % des explorations complémentaires réalisées ont impliqué la conduite d'une coloscopie optique. Lors d'échec complet de capsule colique, une exploration complémentaire n'était pas systématiquement recommandée dans les études analysées. La considération portée aux sujets présentant une préparation inadéquate était également inconstante. Le taux d'examen complémentaires requis pourrait être ainsi sous-estimé dans les études identifiées.

⁴⁹ Pour rappel, les lésions considérées comme significatives sont dans ce contexte les polypes ≥ 6 mm ou > 3 polypes.

⁵⁰ Sur les cinq études, seuls 13 sujets sont concernés par la conduite d'une coloscopie thérapeutique pour découverte fortuite de polypes chez des individus symptomatiques.

5.2.5 Conclusions



La sélection documentaire associée à ce rapport n'a identifié aucune publication évaluant l'utilité clinique directe de la capsule colique, c'est-à-dire évaluant l'influence de cet examen sur l'évolution clinique des pathologies coliques identifiées. L'utilité indirecte de la capsule colique, comprise dans le sens de son influence sur la mise en œuvre de traitements spécifiques, ne fait l'objet que de publications préliminaires. Ces publications, sont peu nombreuses (cinq études), n'ont inclus que des effectifs restreints de sujets (324 examens par capsule au total), ont pour l'essentiel impliqué l'ancienne génération de capsule (*Pillcam Colon 1*[®] pour les 2/3 de ces examens) et sont de faible niveau de preuve (séries de cas). Les estimations issues de ces publications sont en outre associées à une incertitude majeure (intervalles de confiance larges) et ne doivent être considérées à ce titre que comme des observations préliminaires.

Deux des cinq études identifiées n'incluent que des sujets ayant fait l'objet d'une coloscopie incomplète préalable, deux autres études mélangent les cas de coloscopies incomplètes et refusées et la dernière étude n'inclut que des sujets sans coloscopie optique préalable. Le mélange dans ces études de contextes et de motifs très variés d'exploration ne permet pas de confronter les décisions prises à un quelconque référentiel médical permettant de juger si le taux de décisions prises après capsule est suffisant ou non. La seule observation d'une proportion de sujets bénéficiant après capsule d'un traitement est attendue et ne démontre pas que le recours à la capsule était dans les contextes considérés le meilleur choix médical à conduire (ce taux aurait-il été supérieur avec la coloscopie optique, la coloscopie virtuelle ou encore le coloscanner ?). La portée médicale de l'évaluation non comparative de l'utilité clinique indirecte de capsule colique est donc par essence limitée, ce d'autant que cette analyse mélange de multiples circonstances.

Sous ces nombreuses réserves, les principales caractéristiques techniques des examens de capsule colique recensés sont les suivantes :

- 3 à 6 % des examens par capsule font l'objet d'un échec complet d'exploration et 10 à 21 % sont incomplets ;
- 10 à 15 % des coloscopies optiques préalablement incomplètes ne sont pas pleinement complétées par capsule colique (deux études) ;
- 25 à 40 % des sujets font l'objet d'une préparation jugée inadéquate (une étude n'identifie que 5 % de préparation inadéquate).

Il est en outre estimé, en moyenne et par étude, que les examens par capsule ne sont que minoritairement décisionnels observant que :

- 15 % des sujets en contexte de dépistage ont fait l'objet d'une polypectomie de lésions significatives (polypes ≥ 6 mm ou > 3 polypes) ;
- 7 % des sujets explorés pour symptômes coliques ont fait l'objet après capsule d'un traitement en lien avec leur motif initial d'exploration (traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical) ;
- 6 % des sujets symptomatiques ont fait l'objet d'une polypectomie suite à la découverte fortuite de polypes « significatifs » (polypes ≥ 6 mm ou > 3 polypes) ;
- en moyenne, 25 à 30 % des polypectomies recommandées après capsule colique n'ont pas fait l'objet de mise en œuvre effective dans ces études.

Les examens par capsule recensés ont fréquemment conduit à la prescription d'une autre modalité complémentaire d'exploration colorectale, un tiers des sujets étant concernés. La coloscopie optique constituait la modalité d'exploration mise en œuvre dans 70 % des cas.

Tableau 3. Caractéristiques principales des études identifiées décrivant l'utilité clinique indirecte de la capsule colique.

AUTEURS		ALARCON-FERNANDEZ <i>et al.</i>	TRIANAFYLLOU <i>et al.</i>	PIOCHE <i>et al.</i>	ADLER <i>et al.</i>	NEGREANU <i>et al.</i>
<i>référence bibliographique</i>		(68)	(69)	(65)	(66)	(67)
<i>pays</i>		Espagne	Grèce	France	Israël	Roumanie
<i>centres d'inclusion</i>	<i>n=</i>	1	3	17	1	1
CAPSULE COLIQUE						
<i>génération</i>		<i>Pillcam Colon 1[®]</i>	<i>Pillcam Colon 1[®]</i>	<i>Pillcam Colon 1[®]</i>	<i>Pillcam Colon 2[®]</i>	<i>Pillcam Colon 2[®]</i>
<i>lecteur(s)/examen</i>	<i>n=</i>	2 à 3	1	1	1	nr
CARACTERES EPIDEMIO-CLINIQUE						
<i>effectifs</i>	<i>n=</i>	34	75	107	41	67
<i>hommes</i>	%	32,4	44	57	71	47
<i>âge moyen</i>	<i>ans</i>	62 ± 24	60 ± 14	62	57	58,3
<i>dépistage</i>	%	44	52	36	90	41
<i>coloscopie incomplète</i>	%	100	100	72	0	43
<i>coloscopie CI* ou refusée</i>	%	0	0	28	-	57
<i>surveillance clinique</i>	<i>mois</i>	12	24	12	nr	nr
	<i>n=</i>	12	64	95	nr	6
EXPLORATIONS PAR CAPSULE COLIQUE INADEQUATES						
<i>échec complet</i>	%	6	2,7	6,5	0	5,7
<i>examen incomplet hors échec</i>	%	21	21,3	10,3	12	18,6
<i>échec coloscopie non complé- té</i>	%	14,7	9,3	nr	-	nr
<i>préparation inadéquate</i>	%	35,3	39,7	24,1	5	28

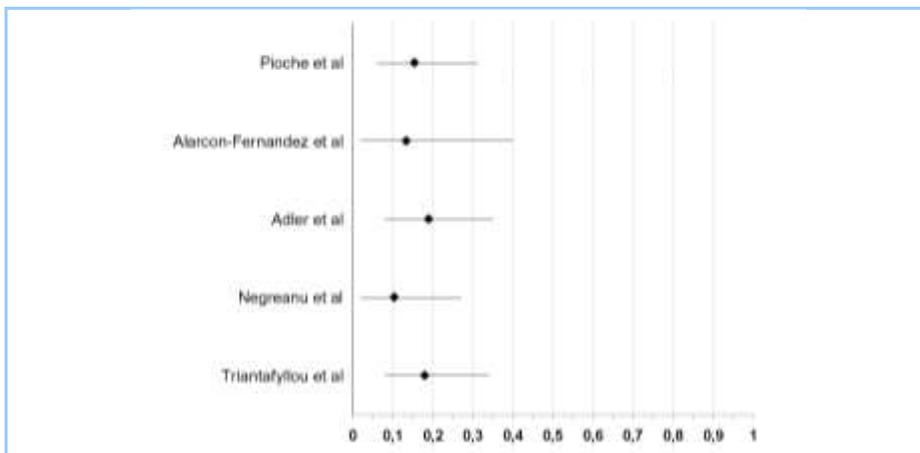


Figure 6. Estimations du taux de sujets explorés pour dépistage soumis à l'issue de leur examen par capsule à une polypectomie d'une lésion qualifiée de « significative » (polype ≥ 6 mm ou ≥ 3 polypes).

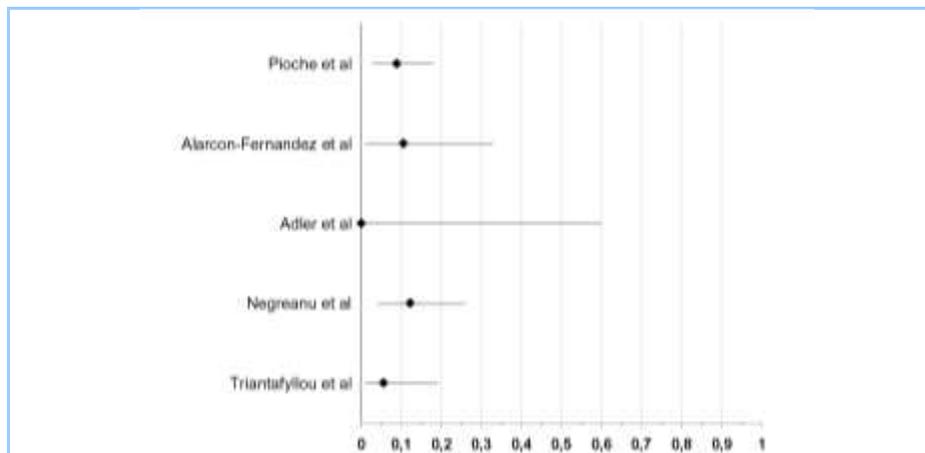


Figure 7. Estimations du taux de sujets symptomatiques soumis à l'issue de leur examen par capsule à un traitement en lien avec leur motif initial d'exploration (traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical).

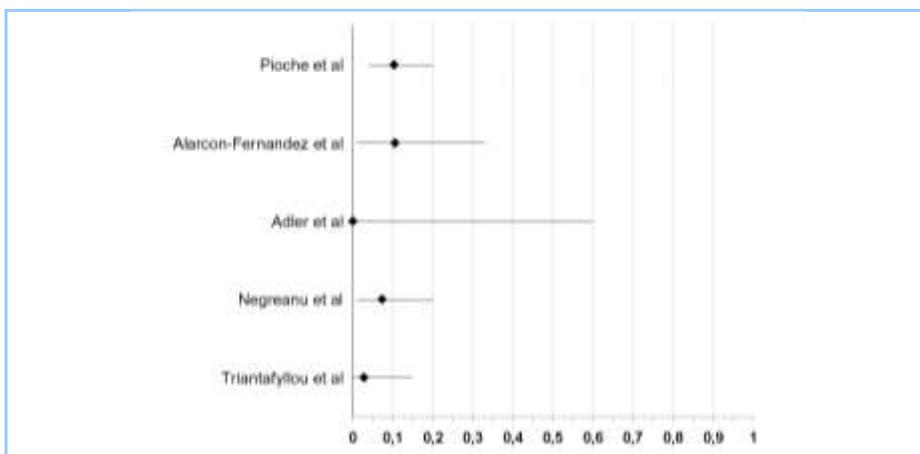


Figure 8. Estimations du taux de sujets symptomatiques ayant fait l'objet après capsule d'une polypectomie pour lésion fortuite (polype ≥ 6 mm ou ≥ 3 polypes).

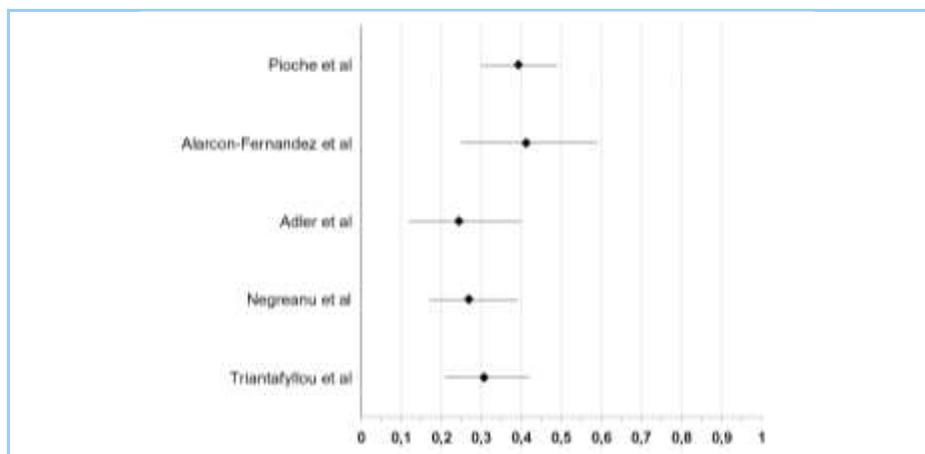


Figure 9. Estimations du taux de sujets pour qui une exploration colorectale complémentaire était recommandée à l'issue de leur examen par capsule.

Tableau 4. Estimations d'utilité clinique indirecte de la capsule colique dans les séries de cas identifiées en date de ce rapport.

		Alarcon-Fernandez <i>et al.</i>	Triantafyllou <i>et al.</i>	Pioche <i>et al.</i>	Adler <i>et al.</i>	Negreanu <i>et al.</i>
		(68)	(69)	(65)	(66)	(67)
Sujets symptomatiques	n=	19	36	68	4	41
<i>Traitement spécifique après capsule colique</i>	%	0,11	0,06	0,09	0	0,12
	IC 95 %	0,01-0,33	0,01-0,19	0,03-0,18	0-0,6	0,04-0,26
<i>Polypectomie pour lésion fortuite « significative »</i>	%	0,11	0,03	0,10	0	0,07
	IC 95 %	0,01-0,33	0-0,15	0,04-0,20	0-0,6	0,02-0,20
Sujets inclus pour dépistage	n=	15	39	39	37	29
<i>Polypectomie pour lésion « significative »</i>	%	0,13	0,18	0,15	0,19	0,10
	IC 95 %	0,02-0,40	0,08-0,34	0,06-0,31	0,08-0,35	0,02-0,27
Exploration colorectale complémentaire recommandée	%	0,41	0,31	0,39	0,24	0,27
	IC 95 %	0,25-0,59	0,21-0,42	0,30-0,49	0,12-0,4	0,17-0,39

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

5.3 Question 2 : méta-analyse des performances diagnostiques

5.3.1 Sélection documentaire

La sélection documentaire de ce rapport recoupe et dépasse celle des deux méta-analyses antérieures consacrées à la capsule colique (70, 71). Cette sélection a ainsi identifié 16 publications qui sont par ordre chronologique :

	PUBLICATIONS		n =	GENERATION DE CAPSULE
	Auteurs	Journal (référence bibliographique)		
2006	Schoofs <i>et al.</i>	<i>Endoscopy</i> (72)	36	1
	Eliakim <i>et al.</i>	<i>Endoscopy</i> (73)	84	1
2009	Sieg <i>et al.</i>	<i>American Journal of Gastroenterology</i> (74)	36	1
	Van Gossum <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i> (75)	320	1
	Eliakim <i>et al.</i>	<i>Endoscopy</i> (76)	98	2
2010	Gay <i>et al.</i>	<i>American Journal of Gastroenterology</i> (77)	126	1
	Pilz <i>et al.</i>	<i>Gastroenterology</i> (78)	56	1
	Sacher-Huvelin <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> (79)	545	1
2011	Spada <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> (80)	39	1
	Spada <i>et al.</i>	<i>Digestive and Liver Disease</i> (81)	46	1
	Spada <i>et al.</i>	<i>Gastrointestinal Endoscopy</i> (82)	109	2
	Herrerias <i>et al.</i>	<i>Revista Espanola de Enfermedades Digestivas</i> (83)	144	1
2013	Suchanek <i>et al.</i>	Résumé présenté à la <i>Digestive Disease Week</i> (84)	114	2
2014	Rondonotti <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> (85)	50	2
	Holleran <i>et al.</i>	<i>Endoscopy</i> (86)	62	2
2015	Rex <i>et al.</i>	<i>Gastroenterology</i> (63)	695	2

Dans ces études, la capsule est directement comparée à la coloscopie optique qui est utilisée comme examen de référence⁵¹. Une seule étude, de faible effectif (n=50, Rondonotti *et al.*), confronte en plus la capsule à la coloscopie virtuelle⁵² (85). Les risques de biais de ces études ont été évalués en adaptant la grille du « QUADAS 2 » au contexte spécifique de la capsule colique. A l'issue de cette analyse détaillée en Annexe 6, deux études (81, 83) et cinq séries de résultats⁵³ ont été exclues en raison de leur risque élevé de biais.

Les 14 études incluses dans ce rapport pour estimer les performances diagnostiques de capsule colique sont prospectives et pour la moitié multicentriques (Annexe 6, Tableau 13). Elles ont été publiées depuis 2006 par des équipes essentiellement européennes et israéliennes. Parmi elles

⁵¹ Double exploration chez un même patient impliquant la capsule colique puis la coloscopie optique.

⁵² Triple exploration chez un même patient impliquant la capsule, la coloscopie virtuelle puis la coloscopie optique.

⁵³ Les cinq séries exclues sont issues de quatre études dont les autres résultats ne sont pas associés à un risque élevé de biais et sont donc analysés dans la suite de ce rapport ; les cinq séries de résultats concernées sont présentées en Annexe 6.

figurent deux études françaises, l'une d'elle étant issue du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC de Sacher-Huvelin *et al.*, (77, 79)). La plupart de ces études indiquent avoir reçu un soutien financier de *Given Imaging*[®], trois études rapportant en outre l'implication de cet industriel au moment de la conception du protocole et lors de l'analyse des données (Van Gossum *et al.* (75), Eliakim *et al.* (76), Rex *et al.* (63)). Près des 2/3 de ces études se définissent comme des études « pilotes » ou de « faisabilité ».

Trois études ressortent de cet ensemble en raison de leur inclusion multicentrique d'un effectif de 300 à 700 sujets. Il s'agit des études de Van Gossum *et al.* (n=320, *New England Journal of Medicine*), du PHRC français publié par Sacher-Huvelin *et al.* (n=545, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*) et il s'agit de l'étude américano-israélienne de Rex *et al.* (n=695, *Gastroenterology*). Les deux premières études ont évalué la capsule de 1^{ère} génération. Rex *et al.* s'appuient quant à eux sur celle de 2^{nde} génération. Cette dernière est l'étude qui a été analysée fin 2013 par la FDA en vue de l'autorisation de mise sur le marché de la capsule colique aux USA (87).

5.3.2 Hétérogénéité de définition des sensibilité/spécificité de capsule colique : conséquences médicales

Dans les 14 études sélectionnées, les performances de capsule sont le plus souvent estimées sous forme de sensibilité/spécificité « *per patient* » des polypes ≥ 6 mm et de ceux ≥ 10 mm. Contrairement aux apparences données par l'utilisation d'une dénomination commune, ces résultats n'ont pas la même signification médicale d'une étude à l'autre. Cette variabilité tient à deux facteurs principaux qui sont pour l'un l'hétérogénéité de méthode de mesure des lésions et pour l'autre l'hétérogénéité des méthodes de comparaison des observations de capsule à celles de coloscopie optique. Ces deux facteurs de variabilité sont détaillés ci-dessous.

► Les lésions identifiées par capsule colique ne sont pas mesurées de la même façon dans les études publiées

Cette mesure repose sur une estimation visuelle avec la capsule de 1^{ère} génération et elle implique une mesure informatique intégrée au logiciel de lecture avec la 2^{nde} génération de capsule. Ces deux méthodes sont décrites comme imprécises, notamment par Rex *et al.* qui rapportent l'objectivation dans un modèle expérimental d'une marge d'erreur de 40 % avec la mesure informatique associée à la 2^{nde} génération de capsule (63). Cette imprécision, reconnue de façon unanime, est toutefois variablement prise en compte dans chaque étude, vraisemblablement par absence de consensus technique sur ce sujet :

- certains auteurs ont ainsi augmenté systématiquement la mesure brute de 50 % comme le font Van Gossum *et al.* (capsule de 1^{ère} génération, (75)) ou encore Eliakim *et al.* (capsule de 2^{nde} génération, (76)) ;
- d'autre ont explicitement réfuté toute correction et n'ont tenu compte que de la mesure brute comme le font Sacher-Huvelin *et al.* dans le PHRC consacré à la capsule de 1^{ère} génération (79) ;
- Rondonotti *et al.* ont réalisé quant à eux une moyenne de trois mesures obtenues à partir d'images différentes (capsule de 2^{nde} génération, (85)) ;
- Rex *et al.* et Spada *et al.* ne semblent avoir tenu compte de cette imprécision qu'au moment de leur comparaison à la coloscopie optique, en tolérant une marge variable d'erreur dans cette comparaison (capsule de 2^{nde} génération, (63, 82) ; cf. ci-dessous) ;
- les autres auteurs n'ont quant à eux pas précisément décrit leur méthode de mesure (72-74, 77, 78, 80, 84, 86).

La diversité constatée des méthodes de mesure montre au final que les résultats exprimés de la même façon dans les études (polypes ≥ 6 mm par exemple) peuvent en réalité renvoyer à des lésions différentes. Cette diversité des méthodes de mesure peut alors initier en pratique des prises en charge hétérogènes. En effet, un polype de 4 mm, par exemple, ne motive, sans correction, aucune coloscopie optique mais la motive au contraire en cas de correction (+ 50 %) et si un seuil décisionnel de « polype ≥ 6 mm » est utilisé dans les deux cas pour justifier de cette coloscopie secondaire. Il semble donc exister une nécessité de consensus explicite autour de la méthode de mesure des lésions en capsule colique afin de garantir une prise en charge homogène des sujets explorés. Dans cette attente, la diversité des méthodes de mesure utilisées dans les études constitue actuellement un obstacle de transposition de leurs résultats à la pratique.

- Dans les études sélectionnées, les observations de capsule colique ont été comparées à celles de coloscopie optique selon des modalités non superposables

Quels éléments peuvent être pris en compte dans la comparaison à la coloscopie optique ?

Une lésion colorectale peut être décrite par son apparence morphologique (polype, lésion plane, masse, ...), par sa taille (mesurée en mm, *cf. supra*) ou encore par sa localisation sur le cadre colique. Cette description est liée à deux sources d'imprécision, l'une intrinsèque à la technique d'exploration considérée⁵⁴ et l'autre liée à l'opérateur (formation, expérience, ...). La validation des observations de capsule par comparaison à celles de coloscopie optique doit alors tenir compte de ces imprécisions. « Tenir compte » signifie tolérer une certaine différence de description pour consentir que les lésions objectivées par les deux techniques comparées désignent en réalité une même lésion et pour conclure que les différences rapportées ne sont imputables qu'au changement de technique d'exploration. Il convient alors de borner cette tolérance en précisant l'amplitude de différence tolérée en termes de localisation, de taille ou encore d'apparence morphologique.

Quel est l'impact potentiel du choix d'une méthode de comparaison à la coloscopie ?

La comparaison des observations de capsule à celles obtenues chez un même patient par coloscopie optique vise à classer chaque examen de capsule en vrai/faux positif/négatif (« *polyp matching* »). Les sensibilités et spécificités de capsule sont alors calculées à partir de ce classement. L'exigence de comparaison appliquée dans ce classement influence donc directement le niveau de performance de capsule rapporté par chaque étude. Deux méthodes distinctes de comparaison peuvent ainsi produire des sensibilités/spécificités différentes tout en partant des mêmes observations. Cette éventualité ne doit pas être perçue comme théorique, son illustration la plus évidente étant celle des divergences importantes existant entre la publication de Rex *et al.* et l'analyse préalable des mêmes résultats par la FDA (différences de 10 à 15 %) (63, 87). Rex *et al.* rapportent également pour leurs propres observations qu'une absence de comparaison de localisation augmente la sensibilité de capsule de 5-6 %. Ces divergences imposent ainsi à la HAS de définir le type de données sur lesquelles elle appuie son analyse principale. Cette partie retranscrit ainsi le raisonnement établi à cet effet.

⁵⁴ Rex *et al.* illustrent ce principe en soulignant que la localisation permise par coloscopie virtuelle est intrinsèquement supérieure à celle obtenue par capsule ou par coloscopie optique (63).

Quels éléments expliquent l'existence possible dans la littérature de plusieurs méthodes de comparaison à la coloscopie optique ?

La méthode de comparaison appliquée définit le type d'orientation dont pourra tenir compte un endoscopiste en pratique lorsqu'il devra conduire une coloscopie afin de confirmer et compléter les observations faites par la capsule préalablement réalisée. L'orientation la plus simple pouvant lui être fournie consiste à lui indiquer que le sujet exploré présente au moins une lésion « cible », sans autre précision. Dans cette situation, la capsule tient le rôle le plus simple possible d'un examen de tri. Il peut être au contraire attendu que l'endoscopiste soit guidé dans son exploration par des informations validées de taille, de localisation ou encore de « morphologie » obtenues à l'issue de la capsule. Ces deux orientations sous-tendent deux procédures différentes de comparaison. La 1^{ère} valide les observations de capsule uniquement en fonction d'un seuil décisionnel de taille dépassé par la lésion suspectée. La 2^{nde} inclut dans son algorithme de comparaison plusieurs termes codifiant chacun la tolérance consentie de différence de localisation, de mesure ou encore d'apparence morphologique. Il n'existe ainsi pas de choix évident de procédure de comparaison mais uniquement un choix devant être guidé par un objectif médical devant être explicite et consensuel.

La difficulté à laquelle est confronté ce rapport tient au fait qu'un tel consensus n'a pas été identifié, ce qui est alors source d'hétérogénéité à deux niveaux :

- les études consacrées à la capsule colique ont adopté des méthodes de validation pour partie hétérogènes ; cette hétérogénéité est analysée dans la question suivante ;
- l'exigence appliquée dans les études consacrées à la coloscopie virtuelle apparaît supérieure à celle rapportée par les études consacrées à la capsule colique ; dans son évaluation antérieure de la coloscopie virtuelle, la HAS avait en effet constaté que toutes les études sélectionnées s'appuyaient sur une concordance de localisation et une concordance de taille⁵⁵ et que la moitié d'entre elles exigeaient également une concordance morphologique (6) ; par comparaison, ce rapport observe que la quasi-totalité des publications consacrées à la capsule colique ont eu recours à une procédure de validation souvent insuffisamment détaillée et limitée au mieux⁵⁶ et de façon variable à une exigence partielle de concordance de taille ; le moindre nombre d'études consacrées à la capsule colique n'a pas permis d'appliquer le même niveau de sélection documentaire que pour l'évaluation de la coloscopie virtuelle, à savoir n'inclure que les études détaillant explicitement leur procédure de comparaison.

La HAS constate que la capsule colique et la coloscopie virtuelle ne font pas l'objet dans la littérature des mêmes procédures de comparaison à la coloscopie optique. Les comparaisons réalisées ont été plus exigeantes pour la coloscopie virtuelle. Dans ce contexte, toute comparaison indirecte des performances de ces deux alternatives ne peut être qu'exploratoire.

⁵⁵ Les études sélectionnées considéraient qu'une lésion identifiée par coloscopie virtuelle coïncidait avec celle objectivée chez le même patient par coloscopie optique lorsque la localisation de cette lésion ne différait pas de plus d'1 segment colique entre ces deux examens et uniquement lorsque la taille de cette lésion ne différait pas de plus de 50 % ou pas de plus de 1 à 5 mm (cadre colique segmenté en 6 à 8 parties, (6)).

⁵⁶ Rex *et al.* sont les seuls auteurs à exiger une concordance partielle de localisation, en tolérant une différence d'au plus 1 segment colique entre les observations de capsule colique et celles de coloscopie optique pour qualifier l'examen de capsule de « vrai positif » (5 segments considérés, cæcum, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, sigmoïde et rectum) (63). Dans les autres études, l'examen par capsule colique pouvait être qualifié de « vrai positif », quelle que soit la divergence de localisation entre les observations de capsule et celles de coloscopie optique. Une telle tolérance ne permet pas alors d'exclure de valider l'observation de capsule à partir de deux lésions différentes.

Au-delà du type d'orientation fournie à l'endoscopiste, les termes intégrés à la procédure de comparaison doivent également garantir que le classement des examens par capsule ait un sens médical, en particulier ceux qualifiés de « vrais positifs ». Une procédure de comparaison « tolérante » (critère unique : lésion ≥ 6 mm par exemple) peut en effet valider comme vrai positif un examen par capsule suspectant par exemple une lésion sessile de 6 mm dans le caecum avec une coloscopie secondaire objectivant un polype pédiculé de 15 mm dans le côlon sigmoïde. Un faux positif possible de capsule (lésion caecale) est alors pris dans cet exemple « extrême » pour un examen vrai positif de capsule (polype du sigmoïde). Le hasard de la multiplicité des lésions chez un même patient peut en outre favoriser l'issue d'une procédure de comparaison peu exigeante : la réplication des résultats d'étude dépend alors d'une même distribution des lésions multiples chez les sujets explorés en pratique, condition incertaine et difficile à prendre en compte.

En quoi les méthodes de comparaison à la coloscopie optique étaient-elles hétérogènes dans les études consacrées à la capsule colique ?

L'exigence de concordance de taille constitue le critère de comparaison le plus important⁵⁷, ce critère conditionnant en pratique la prise en charge du patient concerné⁵⁸. Les études consacrées à la capsule développent à cet effet quatre stratégies de comparaison à la coloscopie optique :

- une majorité semble exiger que la mesure de capsule appartienne à la même catégorie de taille que celle de coloscopie optique à laquelle elle est confrontée pour que l'examen par capsule soit considéré comme un vrai positif (mesures toutes deux ≥ 6 mm ou toutes deux ≥ 10 mm) ; cette exigence peut être ainsi explicitement formulée (75, 76, 85) ou uniquement sous-entendue en raison de descriptions moins précises (72, 78-80, 84) ;
- Spada *et al.* exigent au-delà de cette appartenance à une même catégorie que la taille mesurée en coloscopie optique appartienne à un intervalle incluant la mesure par capsule associée à une marge d'erreur de ± 50 % (capsule de 2^{nde} génération (82)) ;
- certaines études estiment à l'inverse les performances diagnostiques de capsule sans exigence préalable de concordance de mesure avec la coloscopie, en exprimant ces résultats sans seuil de taille (*i.e.*, polypes ≥ 1 mm) (73, 74, 77, 86) ;
- de façon inhabituelle, Rex *et al.* n'exigent pas que les mesures de capsule de 2^{nde} génération et de coloscopie appartiennent à une même catégorie de résultats⁵⁹ (63) ; ils convertissent les mesures de capsule et de coloscopie en deux intervalles incluant la mesure de chaque examen associée à une marge d'erreur de ± 50 % (double tolérance par rapport à la simple tolérance d'erreur considérée ci-dessus par Spada *et al.*, également pour la 2^{nde} génération de capsule) ; les observations sont alors déclarées concordantes par Rex *et al.* si ces deux intervalles se superposent ; les auteurs de cette étude s'accordent pour préciser que leur classement est plus tolérant que celui des autres études consacrées à la capsule de 2^{nde} génération, expliquant signifier par-là que les règles de concordance utilisées augmentent le nombre de « vrais positifs » et diminuent celui de « faux positif », ce qui conduit donc à une double augmentation des sensibilités et spécificités de capsule ; ce propos peut être directement illustré par l'analyse des mêmes données conduite préalablement par la FDA et qui exigeait à l'inverse une appartenance des mesures de chaque examen à la même catégorie de résultats (≥ 6 mm ou ≥ 10 mm) (87) ; les sensibilités et spécificités correspondantes se révèlent ainsi pour l'essentiel inférieures de 12 à 15 %.

⁵⁷ Plus une lésion est de grande taille, plus le risque de malignité augmente.

⁵⁸ Le protocole de surveillance post-polypectomie définie par la HAS et le CNP HGE classe ainsi les polypes non hyperplasiques supra centimétriques dans la catégorie des polypes « à haut risque » exigeant une surveillance plus rapprochée, c'est-à-dire tous les trois ans et non tous les cinq ans (8).

⁵⁹ « La taille la plus importante déterminée par les deux méthodes a été utilisée pour assigner le polype aux groupes ≤ 5 mm, ≥ 6 mm et/ou ≥ 10 mm ».

L'hétérogénéité des procédures de concordance de taille utilisées dans les études consacrées à la capsule a une importance médicale majeure. La méthode de concordance utilisée conditionne en effet la proportion de patients devant être adressés en pratique à une coloscopie optique pour reproduire les sensibilités et spécificités décrites par l'étude considérée.

A cet effet, les études exigeant que les lésions de capsule ne puissent être qualifiées de « vrai positif » que si elles appartiennent à la même catégorie de taille que celles identifiées par la coloscopie optique chez les mêmes sujets valident le principe d'utilisation d'un seuil de taille comme critère de décision de référé en coloscopie optique. Autrement dit, les sensibilités/spécificités des polypes ≥ 6 mm rapportées par ces études sont reproduites en adressant en pratique à la coloscopie optique tous les sujets suspectés être porteurs d'une lésion ≥ 6 mm à l'issue de l'exploration par capsule colique.

A l'inverse, la procédure de concordance utilisée par Rex *et al.* accepte de considérer comme « vrai positif » une lésion associée par la mesure de capsule à une catégorie de taille différente de celle dont dépend la mesure de coloscopie optique obtenue chez le même sujet. Cette tolérance accrue sous-tend alors des conséquences très différentes de pratique. En effet, les sensibilité/spécificité de capsule de détection des polypes ≥ 6 mm rapportées par cette étude ne seront pas reproduites en pratique en n'adressant à la coloscopie optique que les sujets suspectés être porteurs d'une lésion ≥ 6 mm par la capsule. Ces performances ne pourront au contraire être reproduites qu'à condition d'adresser à la coloscopie tous les sujets porteurs d'une lésion ≥ 2 mm⁶⁰ en capsule. Ceci implique donc une proportion plus importante de coloscopie optique. Dans cette étude, près de 60 % des patients explorés étaient en effet porteurs d'un polype de toute taille alors que 27 % présentaient un polype ≥ 6 mm (87). Comme cela a été évoqué précédemment, la FDA a analysé les mêmes observations et a rapporté des estimations moins favorables que celles publiées par Rex *et al.* La FDA, à l'inverse des auteurs, ne qualifiait de « vrai positif » que les lésions appartenant à une même catégorie de taille (≥ 6 mm, ≥ 10 mm). Les divergences de sensibilité/spécificité objectivées entre la FDA et Rex *et al.* reposent donc sur des explications complexes mais sur un mécanisme au final simple : plus le nombre de sujets référés à la coloscopie optique est important, plus la proportion de « malades » identifiés « en apparence » par la capsule colique augmente.

Cette analyse de la HAS fait écho aux préoccupations de l'une des principales méta-analyses antérieures portant sur la capsule et conduite par Spada *et al.* (70). Cette méta-analyse concluait ainsi par la recommandation suivante : « *les futures études doivent élaborer un algorithme de comparaison des polypes plus rigoureux entre la capsule et la coloscopie optique afin de prévenir les classements incorrects de résultats de capsule colique* ».

Dans cette attente, la HAS, confrontée à cette hétérogénéité de recherche clinique, doit définir le type de résultats devant être intégrés à la méta-analyse principale des performances diagnostiques de capsule colique. Ce choix a été guidé par deux principes :



⁶⁰ Une lésion mesurée à 2 mm en capsule colique donne un intervalle de concordance avec une marge de 50 % d'erreur de [1-3 mm]. Cet intervalle coïncide avec l'intervalle associé en considérant la même marge d'erreur à une lésion mesurée à 6 mm chez le même patient en coloscopie optique ([3-9mm]). L'exemple pris est celui de la borne inférieure de concordance possible, d'un sujet qui n'est lié que par la coloscopie optique à la catégorie des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm.

- privilégier le sens médical des seuils de taille comme seuil de décision en pratique de référé à une coloscopie optique secondaire, les consensus professionnels concernés s'appuyant sur ces notions de seuil ;
- limiter les sources potentielles d'hétérogénéité inter-études de résultats, cette hétérogénéité étant source d'incertitude et donc d'indécision.

A l'issue de cette analyse, la HAS a choisi d'utiliser les estimations de la FDA comme estimations principales de l'étude de Rex *et al.*, prenant en outre en compte le fait que ces résultats ont été validés par les auteurs et l'industriel concerné (87). Une analyse de sensibilité exploratoire est également conduite en tenant compte des estimations de Rex *et al.*

5.3.3 Prise en compte du risque de biais de sélection associé aux études analysées

L'analyse des 14 études incluses selon les critères du *QUADAS 2* est détaillée en Annexe 6. Les deux observations principales issues de cette analyse sont synthétisées ci-dessous.

Dans ces études, les motifs d'inclusion pris en compte sont parfois imprécisément⁶¹ décrits et se révèlent variés, certaines études utilisant jusqu'à six voire neuf motifs différents d'exploration colorectale comme critères d'inclusion. A ce sujet, la méta-analyse antérieure⁶² de Spada *et al.* a jugé, compte tenu de ces amalgames d'indications, que les patients inclus dans les essais publiés n'étaient pas représentatifs de ceux devant recevoir le test en pratique, ce jugement remettant ainsi en cause l'applicabilité clinique des résultats publiés (70). Détaillant ses critères de jugement (Annexe 6), la HAS a de son côté associé quatre études à un risque incertain de biais de sélection en raison de l'imprécision de leur procédure d'inclusion⁶³ (72, 73, 80, 82). L'une de ces études implique la capsule de 2^{nde} génération (82)⁶⁴.

Deux études, dont l'une concernée par la remarque précédente, présente également un risque de biais de sélection en raison d'une exclusion de 10 à 20 % des sujets pour des motifs techniques liés à la capsule (Rex *et al.* (63) ; Schoofs *et al.* (72)). Ces exclusions, du fait de leur amplitude, imposent d'associer à la méta-analyse de ce rapport une analyse de sensibilité devant permettre d'apprécier leur impact potentiel sur les estimations publiées de performances diagnostiques de capsule colique. Les motifs particuliers d'exclusion pris en compte par Rex *et al.* sont détaillés et analysés dans la partie suivante.

⁶¹ Certaines études définissent notamment plusieurs motifs d'exploration pour un même patient.

⁶² Huit études en commun avec ce rapport de la HAS.

⁶³ Absence de quantification de l'effectif de sujets inclus par indication considérée, l'inclusion se faisant selon un panel hétérogène d'indications.

⁶⁴ Près de la moitié des sujets (44 %) constituent un amalgame de sujets à risque élevé de cancer colorectal en raison d'antécédents personnels et de sujets connus pour présenter une lésion colorectale, dont la nature n'est pas définie.

5.3.4 Evaluation de l'applicabilité clinique et technique des données publiées

Cette partie évalue les sources d'hétérogénéité clinique et technique des études sélectionnées. La dispersion et la variabilité d'expression des données dans les publications a imposé de dédoubler les extractions. L'évaluation de l'applicabilité des études, détaillée en Annexe 7, montre qu'aucune d'elles n'est liée à une applicabilité jugée « probable » dans tous les domaines.

► Applicabilité clinique

Profil épidémiologique des sujets inclus

Les études analysées reposent sur des effectifs hétérogènes (37 à 700 sujets par étude) et impliquent au total 2 370 sujets de sexe et d'âge divers (18-84 ans ; âge médian par étude : 50-62 ans ; % hommes : 37-83 % ; cf. Annexe 7). Près de 80 % des sujets recensés répondent à un contexte varié de dépistage⁶⁵, 10 % répond à une exploration diagnostique et le reste des sujets ne peut pas être rattaché à un contexte précis d'exploration. Aucun résultat n'est colligé par indication. Les critères d'exclusion utilisés, également multiples, impliquaient pour au moins 2/3 des études l'existence d'une dysphagie, d'une « insuffisance cardiaque congestive », d'une « insuffisance rénale », d'une obstruction intestinale connue ou suspectée, la présence d'un pacemaker ou d'un « dispositif électromécanique implanté » ou enfin l'existence d'une grossesse. La moitié des essais ont également exclu les sujets associés à « un pronostic vital engagé », une chirurgie « abdominale » récente⁶⁶, une allergie ou une contre-indication à l'un des principes actifs de préparation colique. Enfin, un tiers des essais a exclu les sujets jugés à risque accru de rétention de capsule⁶⁷.

Les lésions rapportées dans ces études ne correspondent quasi-exclusivement qu'à des polypes. Si la prévalence de ces polypes varie d'une étude à l'autre⁶⁸ (polypes toute taille : 30-84 %, Figure 10), une majorité des sujets explorés se révèlent porteurs d'au moins un polype (médiane d'étude : 57 %). Seuls 38 cancers ont été identifiés sur l'ensemble des examens recensés, près de la moitié de ces cas provenant d'une même étude impliquant la capsule de 1^{ère} génération (Van Gossum *et al.*). Les études impliquant la capsule de 2^{nde} génération ont identifié dix cas de cancers, près de la moitié de ces cas provenant de l'étude de Rex *et al.*

Pertinence médicale des résultats publiés au regard de la demande de la SFED

Les patients inclus dans les études publiées ne représentent pas toutes les circonstances de prescription sous-tendues par la demande de la SFED :

- ces sujets sont en effet exclusivement adultes (la demande de la SFED n'évoque pas de limite d'âge) ;
- les critères d'exclusion utilisés sont particulièrement nombreux⁶⁹ et les comorbidités⁷⁰ compliquant en particulier l'appréciation de la balance bénéfice/risque d'une coloscopie optique sous anesthésie générale ont été explicitement exclues par plus des 2/3 des essais identifiés ; l'efficacité/sécurité de la capsule colique ne peut donc pas être aisément évaluée dans le contexte de coloscopie contre-indiquée qui est néanmoins visé par la demande de la SFED comme contexte potentiel de prescription de cette technique ;
- les sujets explorés pour hémorragie digestive basse ne représentent qu'une très faible minorité (≈ 3 % de l'effectif global) et ils ne font l'objet d'aucun résultat spécifique ; l'intérêt de la prescription d'une capsule dans ce contexte visée par la SFED ne peut donc pas être évalué.

⁶⁵ Pour l'essentiel, amalgame imprécis de sujets à risques moyen et élevé.

⁶⁶ Intervention de moins de six mois lorsque ce délai était précisé.

⁶⁷ Maladie de Crohn, tumeur du grêle, ancienne anastomose chirurgicale, prise chronique d'AINS, entérite radio-induite.

⁶⁸ Cette prévalence variable des polypes peut être de à l'hétérogénéité des indications considérées mais aussi à l'hétérogénéité épidémiologique des sujets inclus (âges & sexe ratio variant d'une étude à l'autre).

⁶⁹ 19 critères recensés parmi toutes les études.

⁷⁰ « Insuffisance cardiaque congestive », « insuffisance rénale », « pronostic vital engagé ».

Conclusions concernant l'applicabilité clinique des résultats publiés

	<p>L'applicabilité globale des résultats publiés dépend du respect des multiples critères d'exclusion pris en compte dans les études publiées. Ces critères seront considérés dans ce rapport au moment de la définition des conditions de réalisation de la capsule colique.</p> <p>L'appréciation de l'applicabilité des résultats d'études au regard des spécificités de la demande de la SFED montre qu'il n'est pas possible de préciser l'intérêt de la capsule dans un contexte d'hémorragie basse inexplicée faute de données publiées à cet effet. Cette analyse montre également que l'appréciation de l'intérêt de la capsule dans un contexte de coloscopie optique contre-indiquée est des plus complexes à évaluer, les comorbidités sous-tendues par ce contexte étant le plus souvent exclues des études réalisées pour des questions de sécurité.</p> <p>Les polypes colorectaux représentent les seules lésions pour lesquelles les études publiées estiment les performances diagnostiques de capsule colique. Les capacités de détection des cancers par capsule colique ne peuvent pas être établies, faute de données suffisantes. L'évaluation de l'intérêt de la capsule colique dans l'exploration de symptômes coliques ne peut donc pas s'appuyer sur des données diagnostiques factuelles.</p>
---	---

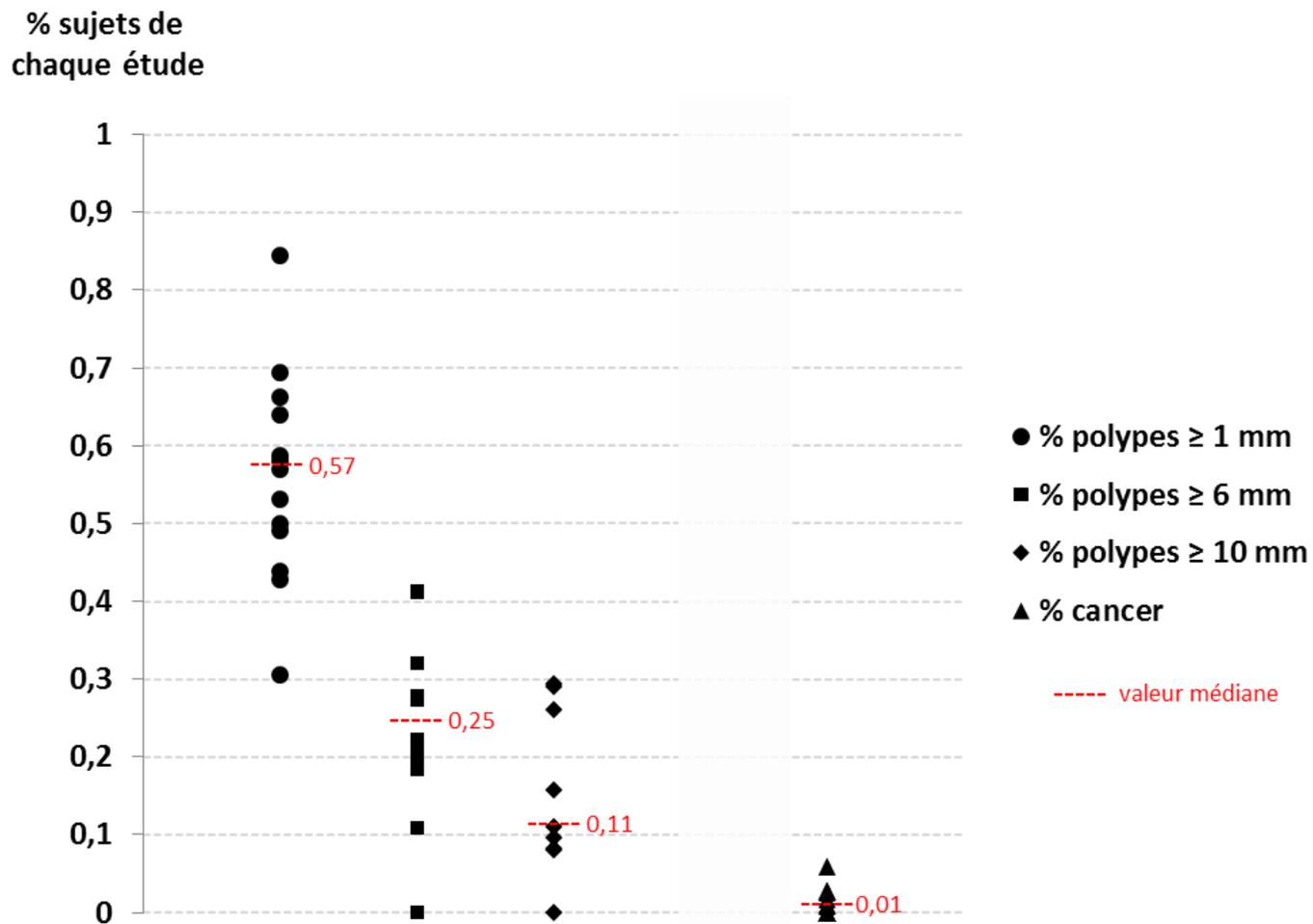


Figure 10. Prévalences des polypes et des cancers colorectaux rapportées à l'effectif de chaque étude estimant les performances diagnostiques de capsule colique.

► Applicabilité technique des procédures de capsule colique

Une analyse détaillée figure en Annexe 7.

Protocole, qualité et « efficacité » de préparation colique avant capsule colique

La préparation colique exigée par la procédure de capsule colique poursuit en pratique un double objectif. Comme pour tout examen colorectal, elle doit limiter la persistance de résidus fécaux, cette persistance étant reconnue comme l'une des causes d'omission de lésions. Au-delà et il s'agit d'une spécificité de la capsule, cette préparation doit également permettre un transit suffisamment rapide de ce dispositif pour prévenir les risques d'examens incomplets, sans pour autant induire une progression trop rapide, également source de perte de chance diagnostique. La progression de la capsule colique est en effet entièrement dépendante du transit du sujet exploré.

Une large majorité des examens par capsule sont associés dans la littérature à une préparation impliquant des mesures diététiques⁷¹, l'administration de 3-4 L de PEG⁷², l'administration de dompéridone⁷³, celle de un à deux « boosters » de phosphate de sodium en cours d'examen⁷⁴ (1^{ère} dose médiane : 45 mL ; 2^{nde} dose médiane : 30 mL) et impliquant enfin la prescription de 10 mg de bisacodyl en cas de retard d'expulsion de la capsule. Ces observations globales sont soumises à certaines réserves, en raison tout d'abord de quelques variations inter- et intra-études et faute par ailleurs de précision émanant de l'étude de Suchanek *et al.* qui n'est décrite en date de ce rapport qu'au travers d'un résumé. Parmi les variations de protocole objectivées, il convient de souligner que deux études ont remplacé les boosters de phosphate de sodium, invoquant à ce sujet en 1^{er} lieu des préoccupations de sécurité (*cf.* question 3 d'évaluation). Rex *et al.* ont ainsi administré deux boosters de sulfate de sodium (63) et Holleran *et al.* ont prescrit deux boosters de picosulfate de sodium associé à du citrate de magnésium (86) (Annexe 7, Tableau 17).

Quel que soit le schéma considéré, les modalités de préparation colique associées à la capsule colique sont en moyenne et en volume dans les études publiées près de 1,5 fois plus importantes que celles recommandées pour la coloscopie optique par la SFED (20). En effet et à la différence de la coloscopie optique pour qui l'association n'est pas recommandée par la SFED, la majorité des études impliquant la capsule colique associent une dose standard de PEG (4 L) à une ½ voire aux ¾ de la dose complète de phosphate de sodium préconisée pour une préparation exclusive par ce principe actif avant coloscopie optique. Dit autrement et sous un angle chronologique, la préparation colique jusqu'à l'ingestion de la capsule se déroule le plus souvent comme une préparation par dose standard de PEG avant coloscopie optique. Spécificité de la procédure de capsule et différence principale avec la coloscopie optique, cette préparation est réitérée une fois le dispositif de capsule ingéré en conduisant un lavage osmotique par phosphate de sodium, administré à une dose incomplète mais importante par comparaison à la coloscopie optique (45-75 mL vs 90 mL) et administré sur une période de temps étroite (2-4 h pour la capsule colique).

A ces protocoles techniquement proches répond paradoxalement une hétérogénéité importante des qualités de préparation objectivées et des durées de transit de la capsule. En moyenne et par étude, **25 % des examens** par capsule sont en effet associés à une **préparation jugée « inadéquate »**, ce taux présentant de larges variations inter-études quelle que soit la génération de capsule impliquée (valeurs extrêmes observées : 10 à 55 %).

La durée de transit colique de la capsule, précisée par un tiers des études, varie également fortement, tant d'un individu à l'autre (3-650 minutes) que d'une étude à l'autre (médiane : 72-168 minutes). Le devenir des capsules non expulsées dans les 10 heures après ingestion ne peut

⁷¹ Diète liquide la veille d'examen.

⁷² En deux prises la veille et le matin d'examen.

⁷³ 20 mg, *per os*, 15 mn avant ingestion de capsule.

⁷⁴ 20-45 mL, 0,5-1 L d'eau, 2 heures après ingestion de capsule sous réserve de son franchissement de pylore ; 2nd booster, 15-30 mL dans 0,5-1 L d'eau en cas de non expulsion 2-4 heures après le 1^{er} booster.

pas être défini avec fiabilité. Près de 40 % de celles non excrétées passé ce délai ont en effet été extraites lors de la coloscopie optique réalisée au décours immédiat de l'examen par capsule. Il existe donc dans ce rapport un risque important de sous-estimation de la fréquence de rétention de capsule et de ses conséquences, faute de données portant sur une évolution spontanée du transit de capsule (cf. question 3 d'évaluation).

Certaines études soulignent en parallèle l'observation de transits de capsule jugés à l'inverse trop rapides (Annexe 7). Ainsi Rex *et al.* précisent qu'au moins 10 % des sujets explorés présentaient un transit colique < 40 min, cette durée étant jugée insuffisante par les auteurs mais aussi par l'industriel concerné (63, 87). Sur cette base, Rex *et al.* ont alors choisi *a posteriori* d'exclure tous les sujets ayant un transit colique de capsule < 40 minutes et une préparation jugée inadéquate, ce choix conduisant à exclure près de 10 % des sujets explorés (77 exclusions pour 772 examens par capsule réalisés). Ce choix apparaît non consensuel, d'autres auteurs comme Van Gossum *et al.*, confrontés aux mêmes limites, ayant conservé l'ensemble des sujets dans leurs estimations diagnostiques de capsule colique (75). Au final, les exclusions mises en œuvre par Rex *et al.*, se révèlent nombreuses (10 %), imparfaitement justifiées et non consensuelles, décidées *a posteriori* car non prévues au protocole. Les résultats principaux rapportés par cette étude ne sont donc pas directement transposables à la pratique sans analyses préalables de sensibilité. Les estimations de Rex *et al.*, en raison de ces spécificités de calculs *post hoc*, ne sont en outre pas superposables à celles des autres études impliquant la capsule de 2nde génération. La procédure de méta-analyse utilisée dans ce rapport a donc dû tenir compte de ces contraintes en conduisant les analyses de sensibilité nécessaires.

Au-delà des enjeux d'applicabilité des estimations publiées de performances diagnostiques de capsule, les nombreuses exclusions conduites par Rex *et al.* ($\approx 13\%$ ⁷⁵) conduisent ces auteurs à considérer que la proportion importante d'échecs de préparation qu'ils ont observée pourrait être liée à leur choix particulier de *boosters* de sulfate de sodium, privilégié pour des raisons de sécurité en comparaison aux autres études utilisant du phosphate de sodium.

Protocole technique de capsule colique

Si près des 2/3 des publications analysées ont utilisé la capsule de 1^{ère} génération, les effectifs de sujets se répartissent à peu près équitablement entre 1^{ère} et 2nde génération.

Le **lieu de réalisation** des examens par capsule n'est qu'insuffisamment décrit. Une seule étude évoque sa réalisation en externe ; les deux études françaises identifiées ont hospitalisé les sujets inclus ; les autres études ne sont pas explicites, bien que la réalisation le même jour des examens par capsule et par coloscopie et que le contrôle réalisé dans les premières heures après ingestion du franchissement effectif du pylore par la capsule laissent supposer que tout ou partie de cet examen n'était pas réalisé en externe (contrôle effectué par l'équipe médicale sur l'enregistreur portatif).

Les **modalités de lecture** des examens par capsule ne peuvent pas être précisément caractérisées faute de données suffisantes fournies par les études identifiées. Contrairement à la coloscopie virtuelle évaluée en 2010 par la HAS, l'**expérience du lecteur** de capsule colique n'est pas définie, notamment par un nombre d'examens lus avant étude. Cette absence rend l'applicabilité de telles études incertaine et s'oppose à une définition factuelle des conditions de réalisation de cet examen, ce d'autant que l'impact de cette expérience ne semble, par ailleurs, pas faire l'objet d'un consensus. Rex *et al.* rapportent ainsi des différences maximales de plus de 20 % de sensibilité/spécificité brutes de détection des polypes ≥ 6 mm entre les cinq lecteurs formés et impliqués (130 à 150 examens/lecteurs) (63). Cette observation ne permet toutefois pas de conclure, les examens lus différant entre lecteurs.

⁷⁵ 104/799, incluant dans ce total les échecs d'ingestion et de transit.

Succès technique de capsule colique

Dans ces études, les examens par capsule sont associés à **deux types d'échecs** pouvant être source de perte de chance diagnostique :

- **échecs complets d'examen**, en moyenne et par étude, dans environ **5 % des cas**, en raison de motifs très divers (échec de transmission ou d'enregistrement, extinction avant d'atteindre le côlon, échec d'ingestion,...) ; à l'exception du PHRC français, ces échecs ne sont pas pris en compte et peuvent être source de surestimation des performances de capsule dans les études publiées ;
- **examens incomplets** concernant, en moyenne et par étude, **15 % des sujets explorés** (5 à 36 % des sujets d'étude), ces échecs partiels étant dus à un transit insuffisamment rapide de la capsule ; faute de précisions suffisantes, il n'est pas possible d'estimer parmi ces échecs la part des capsules ayant atteint le côlon sigmoïde voire le rectum.

Conclusions portant sur l'applicabilité technique des procédures de capsule colique

	<p>La reproductibilité de la procédure technique de capsule colique a été jugée improbable pour l'étude de Suchanek <i>et al.</i>, publiée uniquement sous forme de résumé et ne détaillant pas son protocole de préparation avant capsule (84).</p> <p>Près des 2/3 des autres études ont été associées à une applicabilité technique de capsule jugée incertaine (Annexe 7), en raison en 1^{er} lieu de procédures non explicitées de lecture et de mesure des lésions suspectées.</p> <p>Il convient enfin de souligner que, dans les publications analysées, la réponse de chaque sujet (durée variable d'enregistrement colique, examen complet vs incomplet,...) à des protocoles de préparation colique proches apparaît inconstante, questionnant alors la reproductibilité individuelle d'examen par capsule. Contrairement aux explorations par coloscopies optique et virtuelle sous contrôle de l'opérateur, l'exploration par capsule pourrait ainsi échapper pour partie au déterminisme technique voulu par son prescripteur, ce notamment en raison d'une variabilité interindividuelle du transit de ce dispositif. Un tel facteur peut être source de performances diagnostiques inconstantes et donc de variabilité inter-étude de résultats.</p>
--	---

► Applicabilité et pertinence techniques des coloscopies optique et virtuelle

La procédure de **coloscopie optique** mise en œuvre dans les études sélectionnées fait dans son ensemble l'objet d'une description insuffisante pour pouvoir en apprécier l'applicabilité technique et la conformité avec les standards en vigueur (notamment, recommandations 2014 de l'ESGE (88)). Il n'est ainsi pas possible de certifier que ce test de référence a été appliqué dans des conditions autorisant l'expression de son plein intérêt diagnostique attendu en pratique. En outre, 0,6 % de l'effectif total a fait l'objet d'une coloscopie incomplète.

Une seule étude, de faible effectif (n=50 ; Rondonotti *et al.* (85)) a directement comparé la capsule colique à la **coloscopie virtuelle**. Si les méthodes d'acquisition tomodensitométrie et de lecture répondent dans cette étude aux standards techniques définis en 2010 par la HAS, la méthode de préparation colique utilisée apparaît en deçà de ces standards. La qualité de préparation a toutefois été jugée majoritairement adéquate, ce dans une proportion supérieure à celle associée à la capsule colique mise en œuvre chez les mêmes sujets (90 vs 70 %). Pour autant, l'absence de marquage des résidus fécaux a pu conduire, dans cette étude, à sous-estimer les capacités discriminantes de coloscopie virtuelle. Les performances diagnostiques de coloscopie virtuelle estimées dans cette étude sont donc incertaines. L'analyse des examens de coloscopie virtuelle y a été en moyenne trois fois plus rapide que celle des examens par capsule réalisés auprès des mêmes sujets (18,5 mn vs 63 mn).

5.3.5 Méta-analyse des performances diagnostiques de capsule colique

► Méthode de méta-analyse

Cette partie présente une synthèse du protocole de méta-analyse qui est détaillé en Annexe 8.

Les performances de capsule colique sont estimées dans la littérature par comparaison directe à la coloscopie optique. Les estimations publiées ont fait l'objet d'une triple extraction standardisée avec résolution immédiate des divergences. Les résultats ont été alors classés en distinguant la génération de capsule (1^{ère} vs 2^{nde}) et trois seuils usuels de taille de polypes (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm). Conformément aux recommandations de la collaboration *Cochrane*, ces résultats bruts ont fait l'objet d'une analyse initiale et descriptive de leur hétérogénéité. Les performances de la capsule colique ont été ensuite « synthétisées » à partir de l'ensemble de ces résultats au moyen d'une **méthode bivariée de méta-analyse** (analyses réalisées à partir du logiciel *Review Manager* de la collaboration *Cochrane* et à partir du logiciel R (v 3.1.1., package « mada »)). Ce modèle à effet aléatoire a permis d'estimer des sensibilités/spécificités « moyennes » de capsule, ces indices étant assortis de leur intervalle de précision à 95 %. Pour compléter et tester la robustesse de ces résultats principaux, plusieurs analyses secondaires et exploratoires de sensibilité ont été conduites (Annexe 8), afin d'apprécier d'un côté l'impact des exclusions de plus de 10 % des sujets pour des raisons techniques imputables à la capsule (Schoofs *et al.* (72) ; Rex *et al.* (63)) et afin d'apprécier l'impact du recours par Rex *et al.* à une procédure particulière de comparaison pour valider leurs observations de capsule colique. Pour finir, les comparaisons directes à la coloscopie virtuelle ont été recherchées, afin d'en réaliser une méta-analyse comparative, celle-ci n'étant possible qu'à partir de trois études disponibles. Dans toutes ces analyses, la HAS a pris comme catégorie principale de jugement les estimations de sensibilité de détection des polypes ≥ 6 mm de la 2^{nde} génération de capsule, étant attendu que cette sensibilité soit maximale.

► Analyse descriptive des capacités d'identification des polypes de la capsule colique

Données disponibles

Ce rapport a identifié huit études consacrées aux performances de la capsule colique de 1^{ère} génération (n=1 242) et six études consacrées à celles de la 2^{nde} génération (n=1 133). Le Tableau 5 montre qu'il n'existe pas suffisamment d'études pour décrire les capacités d'identification des polypes ≥ 1 mm par la capsule de 2^{nde} génération.

Graphiquement (Figure 11 et Figure 12), il semble exister une forte corrélation négative entre sensibilités et spécificités. Pour un même seuil, une estimation croissante de sensibilité paraît en effet associée à une moindre spécificité. Cette observation renforce l'importance du recours à un modèle bivarié de méta-analyse, ce modèle permettant de tenir compte de cette « dépendance ».

Tableau 5. Effectifs d'études et de sujets inclus dans les études estimant les performances diagnostiques de la capsule colique.

LÉSIONS CIBLES	PILLCAM COLON 1®			PILLCAM COLON 2®		
	n études	n sujets	n "malades"	n études	n sujets	n "malades"
Polype ≥ 1 mm	7	1203	690	1	62	36
Polype ≥ 6 mm	6	1080	247	5	1071	285
Polype ≥ 10 mm	2	865	93	5	1071	134

Hétérogénéité des résultats publiés

L'examen des *forest plot* (Figure 11 et Figure 12) et des graphiques tracés dans le plan *ROC* (Figure 13) montre l'existence d'une **hétérogénéité majeure** de résultats (Figure 11 à Figure 13). Dans une même catégorie, la variabilité moyenne observée entre les estimations de chaque étude atteint en effet 25 % pour les sensibilités et 15 % pour les spécificités. Seules les estimations de spécificité des lésions ≥ 10 mm font exception à cette hétérogénéité.

Variabilité intra-étude

Cette hétérogénéité est due pour partie à l'imprécision des estimations de chaque étude :

- cette imprécision concerne les deux générations de capsule et la quasi-totalité des résultats⁷⁶ ;
- elle est en moyenne plus marquée pour la sensibilité, dont les intervalles de confiance s'étendent sur 35 % alors qu'ils s'étendent sur 20 % pour la spécificité ; cette différence tient au caractère minoritaire des effectifs de « malades » et ce particulièrement pour les lésions ≥ 10 mm ; dans cette catégorie, les estimations de sensibilité n'impliquent en effet qu'une centaine de sujets, cette insuffisance de données étant ainsi source d'incertitude ; cette incertitude doit être prise en compte, rappelant que la sensibilité de détection des polypes ≥ 10 mm est celle qui est la plus souvent utilisée pour extrapoler les capacités de détection des polypes à celle des cancers colorectaux.

L'importance de cette variabilité intra-étude n'a pas pu être limitée de façon préventive lors de la sélection des études : celles-ci sont en effet trop peu nombreuses pour permettre leur sélection selon un effectif minimal de sujets inclus suffisamment exigeant (Tableau 5).

Variabilité inter-études

Cette hétérogénéité de résultats apparaît également due à de vraies différences inter-études d'estimation :

- les écarts d'estimation ponctuelle décrits ci-dessus présentent en effet une amplitude majeure ;
- certains intervalles de confiance ne présentent en outre que des zones limitées de superposition.

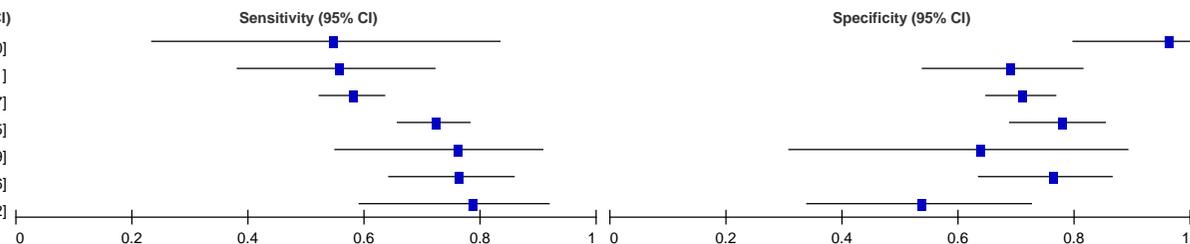
L'exclusion préalable des résultats associés à un haut risque de biais et la distinction prévue au protocole des deux générations de capsule ont eu pour objectif de limiter la part de variabilité due aux biais et aux variations techniques. Ces mesures se révèlent ici insuffisantes pour écarter toute hétérogénéité de résultats. A l'inverse, l'amalgame quasi-systématique dans les études identifiées de motifs d'exploration des plus divers (potentiel effet spectre) et l'absence de caractérisation précise des conditions de lecture d'examen par capsule (potentiel seuil implicite) n'ont permis ni le contrôle, ni l'exploration de ces sources potentielles de variabilité inter-étude, au moyen notamment d'analyses exploratoires en sous-groupes.

⁷⁶ A l'exception des spécificités des lésions supra-centimétriques.

Pillcam Colon 1[®]

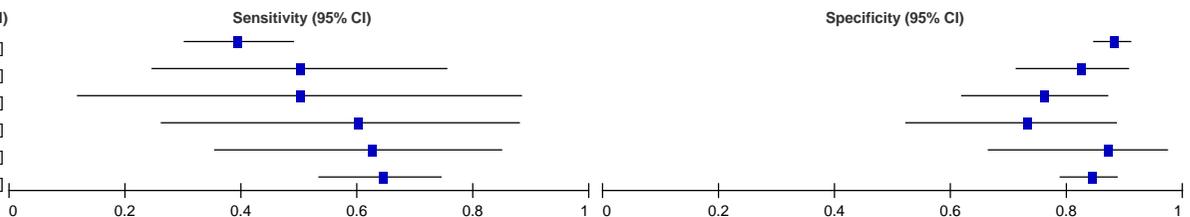
Polypes ≥ 1 mm

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Sieg et al	6	1	5	24	0.55 [0.23, 0.83]	0.96 [0.80, 1.00]
Eliakim et al (1)	20	15	16	33	0.56 [0.38, 0.72]	0.69 [0.54, 0.81]
Sacher-Huvelin et al	180	68	131	166	0.58 [0.52, 0.63]	0.71 [0.65, 0.77]
Van Gossum et al	153	24	59	84	0.72 [0.66, 0.78]	0.78 [0.69, 0.85]
Schoofs et al	19	4	6	7	0.76 [0.55, 0.91]	0.64 [0.31, 0.89]
Gay et al	51	14	16	45	0.76 [0.64, 0.86]	0.76 [0.63, 0.86]
Pilz et al	22	13	6	15	0.79 [0.59, 0.92]	0.54 [0.34, 0.72]



Polypes ≥ 6 mm

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Sacher-Huvelin et al	44	52	68	381	0.39 [0.30, 0.49]	0.88 [0.85, 0.91]
Eliakim et al (1)	8	12	8	56	0.50 [0.25, 0.75]	0.82 [0.71, 0.91]
Pilz et al	3	12	3	38	0.50 [0.12, 0.88]	0.76 [0.62, 0.87]
Schoofs et al	6	7	4	19	0.60 [0.26, 0.88]	0.73 [0.52, 0.88]
Spada et al (1)	10	3	6	20	0.63 [0.35, 0.85]	0.87 [0.66, 0.97]
Van Gossum et al	56	37	31	196	0.64 [0.53, 0.74]	0.84 [0.79, 0.89]



Polypes ≥ 10 mm

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Sacher-Huvelin et al	15	15	28	487	0.35 [0.21, 0.51]	0.97 [0.95, 0.98]
Van Gossum et al	30	5	20	265	0.60 [0.45, 0.74]	0.98 [0.96, 0.99]

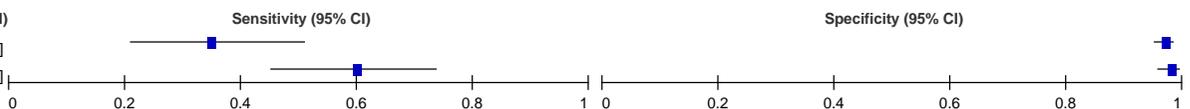
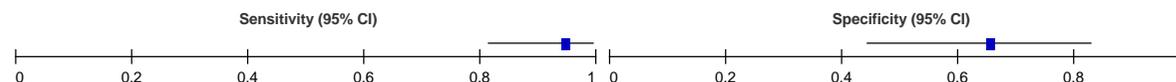


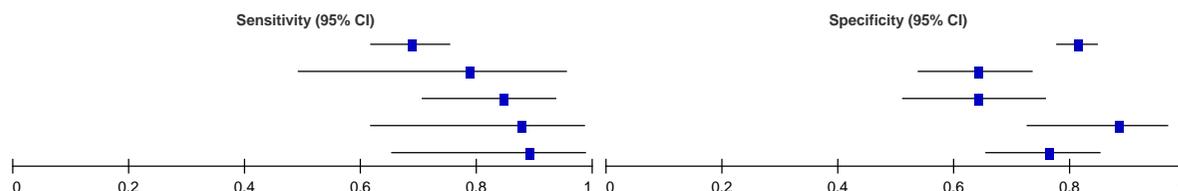
Figure 11. Estimations des performances diagnostiques *per patient* de la 1^{ère} génération de capsule colique (« Pillcam Colon 1 ») exprimées selon la taille de polype considéré (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) ; *Review Manager v 5.3*, collaboration *Cochrane*.

Pillcam Colon 2[®]**Polypes ≥ 1 mm**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Holleran et al	34	9	2	17	0.94 [0.81, 0.99]	0.65 [0.44, 0.83]

**Polypes ≥ 6 mm**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Rex et al	132	95	60	413	0.69 [0.62, 0.75]	0.81 [0.78, 0.85]
Suchanek et al	11	36	3	64	0.79 [0.49, 0.95]	0.64 [0.54, 0.73]
Spada et al (2)	38	23	7	41	0.84 [0.71, 0.94]	0.64 [0.51, 0.76]
Rondonotti et al	14	4	2	30	0.88 [0.62, 0.98]	0.88 [0.73, 0.97]
Eliakim et al (2)	16	19	2	61	0.89 [0.65, 0.99]	0.76 [0.65, 0.85]

**Polypes ≥ 10 mm**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Rex et al	50	44	27	579	0.65 [0.53, 0.75]	0.93 [0.91, 0.95]
Spada et al (2)	28	4	4	73	0.88 [0.71, 0.96]	0.95 [0.87, 0.99]
Eliakim et al (2)	7	10	1	80	0.88 [0.47, 1.00]	0.89 [0.81, 0.95]
Rondonotti et al	12	3	1	34	0.92 [0.64, 1.00]	0.92 [0.78, 0.98]
Suchanek et al	4	8	0	102	1.00 [0.40, 1.00]	0.93 [0.86, 0.97]

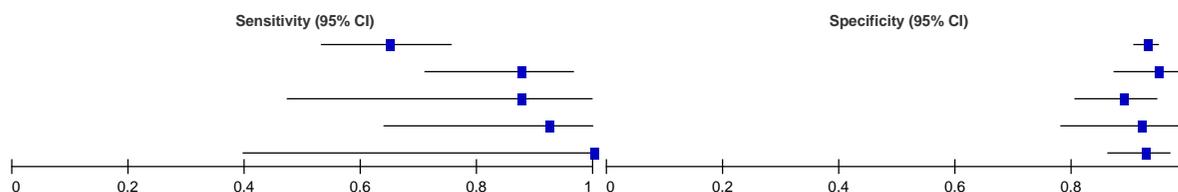


Figure 12. Estimations des performances diagnostiques *per patient* de la 2^{nde} génération de capsule colique (« Pillcam Colon 2 ») exprimées selon la taille de polype considéré (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) ; *Review Manager v 5.3*, collaboration *Cochrane*.

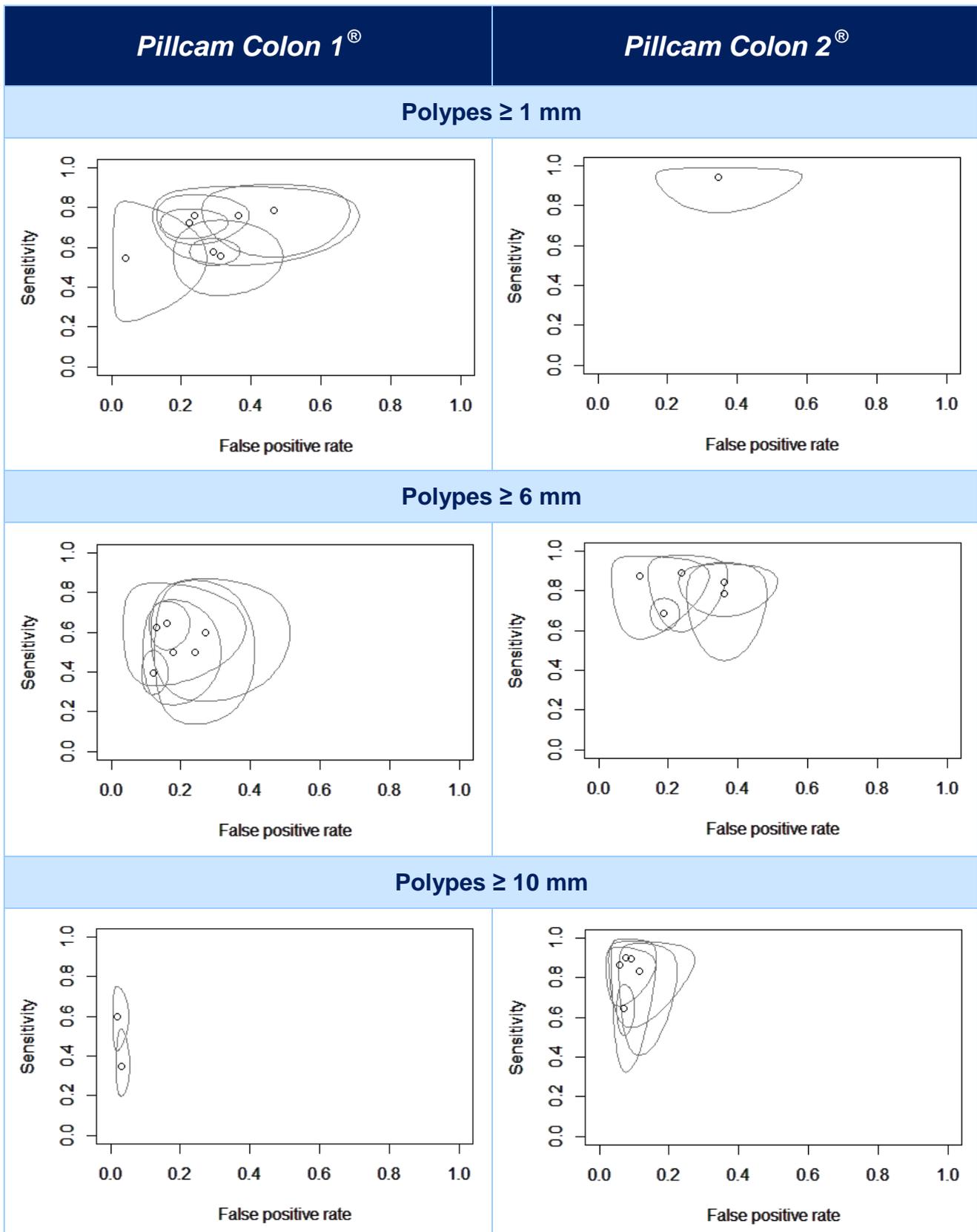


Figure 13. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des estimations fournies par étude (points évidés) et par génération (colonnes) des performances diagnostiques de la capsule colique (IC 95 % associé à chaque estimation ponctuelle représenté sous forme d'une ellipse en trait plein ; logiciel R, v 3.1.1, *package* « mada »).

► Méta-analyse des capacités d'identification des polypes de la capsule colique

Analyse principale

Les sensibilités/spécificités de la capsule colique ont été estimées dans cette méta-analyse par comparaison directe à la coloscopie optique, prise comme examen de référence. Ces estimations sont synthétisées au Tableau 6 et sont illustrées à la Figure 14.

Performances de capsule colique de 1^{ère} génération

Les capacités de détection des polypes ≥ 10 mm de la 1^{ère} génération ne peuvent pas être estimées par méta-analyse, faute d'études en nombre suffisant (tableau 6). Les autres performances diagnostiques de la capsule de 1^{ère} génération sont incertaines et limitées (tableau 6). Le taux moyen d'omission des lésions ≥ 6 mm excède en effet 40 %. Cette perte de chance potentielle semble en outre augmenter lorsque le seuil de taille considéré augmente également. Bien que cette relation apparaisse contraire à celle attendue⁷⁷, cette originalité n'apparaît pas commentée dans la littérature consultée au moment de ce rapport.

L'insuffisance et l'incertitude des estimations consacrées à la 1^{ère} génération de capsule ne permettent pas de réduire l'attente de résultats factuels spécifiquement consacrés à la 2^{nde} génération de dispositif.

Performances de capsule colique de 2^{nde} génération

Les capacités de détection des polypes ≥ 1 mm de la 2^{nde} génération de capsule ne peuvent pas être estimées par méta-analyse, faute d'études en nombre suffisant (Tableau 6, Figure 14). Cette impossibilité doit être prise en compte, en raison de l'absence en France de consensus professionnel affirmant la possibilité de négliger les polypes < 6 mm.

L'imprécision des estimations individuelles présentée dans l'analyse descriptive initiale n'apparaît pour l'essentiel pas amoindrie par la procédure de méta-analyse⁷⁸. Cette observation s'explique à la fois par un manque d'études et par un manque d'effectifs inclus dans la majorité de ces études. Les intervalles de précision s'étendent en effet pour l'essentiel sur 15 à 25 % (Tableau 6, Figure 14). Cette incertitude concerne à la fois la sensibilité et la spécificité de détection des lésions ≥ 6 mm (ellipse inclinée selon une diagonale ; Figure 14). Elle concerne plus particulièrement la sensibilité de détection des lésions ≥ 10 mm (ellipse verticale ; Figure 14).

Les performances moyennes de la capsule colique de 2^{nde} génération estimées par méta-analyse apparaissent incertaines et limitées. A l'échelle de la population, la capsule de 2^{nde} génération omet en effet d'identifier en moyenne 20 % des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm et la même proportion de ceux porteurs d'un polype ≥ 10 mm. En outre, plus de 20 % des sujets « sains » sont en moyenne perçus à tort comme porteurs d'une lésion ≥ 6 mm et pourront alors se voir prescrire une coloscopie optique non nécessaire.

⁷⁷ Pour un examen morphologique, l'identification d'une lésion est *a priori* plus « simple » plus la taille de cette lésion augmente.

⁷⁸ Des analyses de sensibilité par méthode de *Riley* ont été conduites en raison de corrélations égales à 1 ; ces analyses n'ont pas induit de modification pertinente des résultats.

Tableau 6. Méta-analyse par modèle bivarié des sensibilités et spécificités de capsule colique.

		PILLCAM COLON 1®	PILLCAM COLON 2®
Polype ≥ 1 mm	Sensibilité "moyenne"	0,67	-
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,60-0,74	-
	Spécificité "moyenne"	0,73	-
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,68-0,77	-
Polype ≥ 6 mm	Sensibilité "moyenne"	0,56	0,78
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,45-0,67	0,69-0,86
	Spécificité "moyenne"	0,84	0,74
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,80-0,87	0,65-0,81
Polype ≥ 10 mm	Sensibilité "moyenne"	-	0,80
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,21-0,74*	0,65-0,90
	Spécificité "moyenne"	-	0,92
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	0,95-0,99*	0,90-0,94

« * » : approximation par manque de données en utilisant les résultats individuels d'étude et non les résultats de méta-analyse, celle-ci n'ayant pas pu être mise en œuvre dans ce contexte.

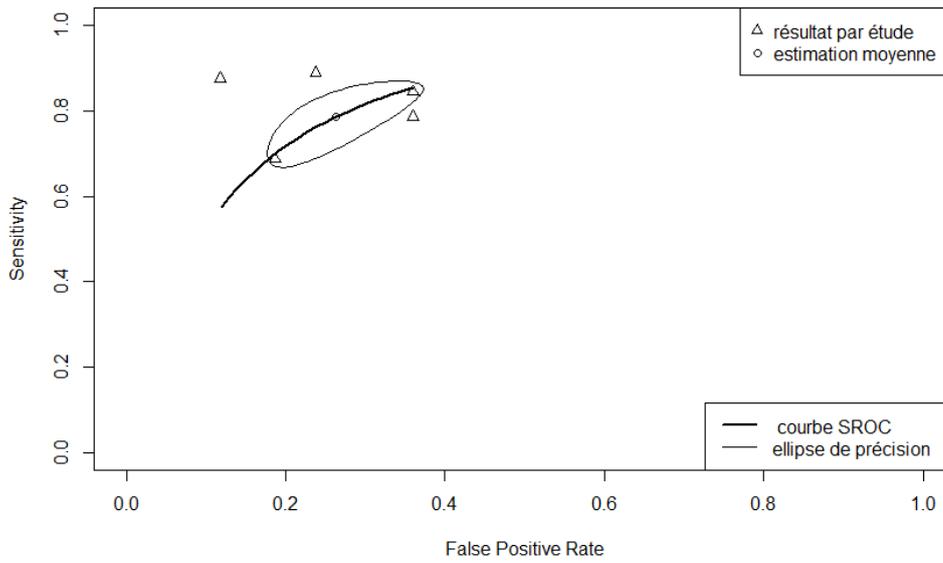
« - » : données insuffisantes pour estimer les performances de capsule à l'échelle de la population.

Pillcam Colon 2[®] : estimations par méta-analyse

Polypes ≥ 1 mm

Méta-analyse non faisable par manque de données publiées.

Polypes ≥ 6 mm



Polypes ≥ 10 mm

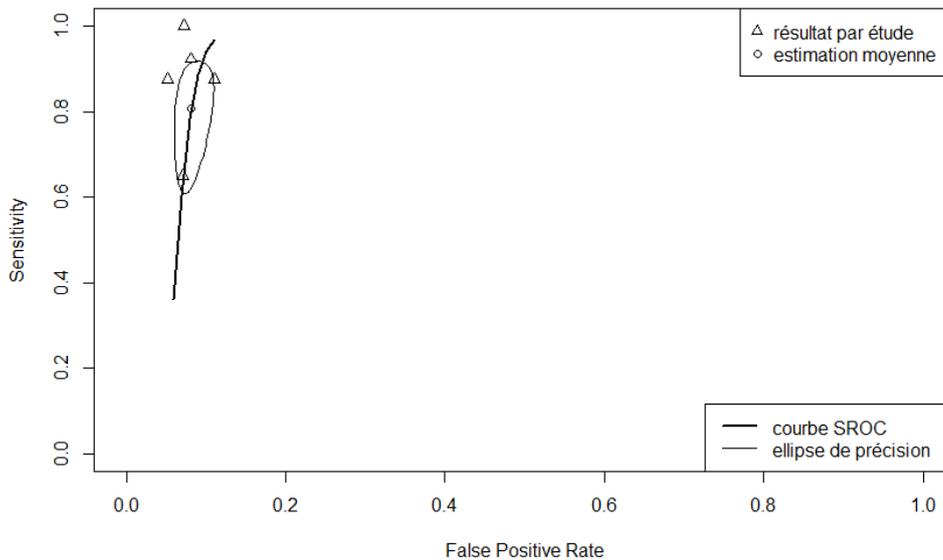


Figure 14. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités individuelles de capsule de 2^{nde} génération (triangles évidés) et des couples de sensibilité/spécificité « moyennes » associés à leur intervalle de précision à 95 %, estimées par modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein) ; (logiciel R v 3.1.1, package « mada »).

Analyses secondaires et exploratoires de sensibilité

Influence des exclusions pour des raisons techniques liées à la capsule colique

Ce rapport a identifié deux études associées à un risque incertain de biais de sélection. L'une d'elles implique la capsule de 1^{ère} génération (72), l'autre, conduite par Rex *et al.*, concerne celle de 2^{nde} génération (63, 87). Ces deux études ont en effet exclu 10-12 % des sujets sélectionnés pour des raisons techniques impliquant la capsule colique. Conformément aux modalités prévues au protocole, trois analyses de sensibilité ont été conduites en conséquence (polypes \geq 6 mm ; Tableau 7).

Ces analyses ne modifient qu'à la marge les estimations obtenues par la méta-analyse principale pour la capsule de 1^{ère} génération. Le faible effectif de l'étude concernée explique vraisemblablement son influence limitée ($n=36$; Tableau 7). Les mêmes analyses ont été conduites pour la capsule colique de 2^{nde} génération. Elles ne modifient aussi qu'à la marge les estimations obtenues par la méta-analyse principale (Tableau 7). L'analyse conduite selon l'hypothèse du biais maximum élargit toutefois de façon importante l'intervalle de précision de la sensibilité « moyenne » qui apparaît alors soumise à une incertitude importante (i.e., $> 30\%$).

Influence du recours à une procédure particulière de comparaison par Rex *et al.*

Les observations de l'étude de Rex *et al.* ont fait l'objet dans la littérature de deux analyses différentes. La 1^{ère} publiée par la FDA a été validée par les auteurs et l'industriel concerné (87). La 2^{nde} a été publiée un an plus tard par Rex *et al.* (présentation initiale des résultats par Rex *et al.* en mai 2013 à la DDW⁷⁹ ; la FDA a analysé ces résultats fin 2013 et Rex *et al.* ont publié leur étude début 2015) (63). La méta-analyse principale conduite par la HAS s'appuie sur les analyses de la FDA. La procédure de comparaison utilisée par Rex *et al.*, contrairement à celle de la FDA, n'est en effet médicalement pas superposable à celle des autres études impliquant la capsule de 2^{nde} génération.

L'analyse de sensibilité, rapportée dans ce paragraphe, remplace les estimations issues de la FDA par celles de Rex *et al.* Cette analyse exploratoire a pour objectif d'étudier l'influence des estimations de Rex *et al.* sur les résultats principaux de méta-analyse. La finalité d'interprétation n'est donc ici que quantitative, les sensibilité/spécificité « moyennes » obtenues dans cette analyse exploratoire n'ayant pas de signification médicale univoque, puisqu'elles sous-tendent des prises en charge très différentes en pratique (référé d'une proportion très variable de sujets en coloscopie optique secondaire). L'objectif est d'identifier si l'hétérogénéité des procédures de comparaison utilisées par les auteurs pour valider leurs observations de capsule pourrait modifier l'interprétation quantitative faite de la méta-analyse principale. Cette analyse de sensibilité vise donc à tester la robustesse des analyses principales, non à produire d'autres estimations dont le sens médical pourrait être garanti.

Une double analyse de sensibilité était prévue à cet effet. Elle ne concerne que la capsule de 2^{nde} génération, Rex *et al.* ayant utilisé cette génération de dispositif. La 1^{ère} analyse de sensibilité qui a pu être réalisée (Tableau 7), ne prend en compte que les résultats bruts de Rex *et al.*, sans tenir compte des 10 % des sujets exclus pour des raisons de transit jugé « trop rapide » et de « préparation inadéquate » (cf. analyses de sensibilité précédentes décrites ci-dessus). La 2^{nde} analyse de sensibilité devait reprendre ces résultats en réintégrant les sujets exclus par Rex *et al.* pour des motifs que ces auteurs sont les seuls à avoir considérés. Cette 2^{nde} analyse de sensibilité n'a toutefois pas pu être conduite faute de données suffisantes publiées par Rex *et al.* Ces auteurs précisent en effet que la sensibilité de capsule des lésions \geq 6 mm étaient inférieure de 13 % chez les sujets exclus (0,68 vs 0,81) mais ils ne précisent ni la spécificité correspondante, ni la prévalence des lésions au sein de ces sujets. Cette double méconnaissance ne permet alors qu'une analyse de sensibilité partielle et donc aucune interprétation définitive.

⁷⁹ DDW : *Digestive Disease Week*, 18-21 mai 2013.

Sous ces réserves, la 1^{ère} analyse de sensibilité réalisée montre que l'intégration des résultats de Rex *et al.* augmente modérément les estimations des capacités diagnostiques de la capsule colique de 2nde génération (+ 5 %, Tableau 7). L'incertitude d'estimation de la sensibilité moyenne diminue, celle de la spécificité augmente (examen de l'évolution des intervalles de précision associés, Tableau 7). La prise en compte des sujets exclus, non réalisée faute de données suffisantes, aurait vraisemblablement diminué ces modifications. Les observations exploratoires de ces analyses de sensibilité n'apparaissent donc pas de nature à remettre en cause les résultats quantitatifs issus de la méta-analyse principale.

L'analyse plus approfondie de l'impact du recours dans la littérature à des procédures hétérogènes de comparaison des observations de capsule nécessiterait de disposer des résultats de chaque sujet d'étude pour en conduire une méta-analyse sur données individuelles (objectif : tester l'application homogène de diverses procédures de comparaison sur l'ensemble des données pour en déterminer précisément l'influence). La HAS ne dispose toutefois pas de ces données qui n'ont pas été publiées.

Tableau 7. Impact des analyses de sensibilités sur les estimations de sensibilités et spécificités « moyennes » de capsule colique obtenues par un modèle bivarié de méta-analyse (intervalle de précision à 95 % associé à chaque estimation « moyenne » présentée).

		Pillcam Colon 1 [®]	Pillcam Colon 2 [®]	
Polypes ≥ 6 mm :	Analyse principale	0,56 [0,45-0,67]	0,78 [0,69-0,86]	
	Analyses de sensibilité			
	<u>Exclusions techniques</u>			
	Hypothèse du pire, « sensibilité »	0,53 0,42-0,64	0,75 0,56-0,88	
	Hypothèse du pire, « spécificité »	0,56 0,45-0,67	0,8 0,68-0,88	
	Analyse « pragmatique »	0,55 0,43-0,66	0,79 0,64-0,89	
	<u>Rex <i>et al.</i></u>			
	Analyse « Rex <i>et al.</i> »	-	0,83 0,78-0,87	
	Analyse principale		0,84 [0,80-0,87]	0,74 [0,65-0,81]
	Polypes ≥ 6 mm :	Analyses de sensibilité		
<u>Exclusions techniques</u>				
Hypothèse du pire, « sensibilité »		0,84 0,80-0,87	0,73 0,65-0,79	
Hypothèse du pire, « spécificité »		0,81 0,74-0,87	0,71 0,66-74	
Analyse « pragmatique »		0,82 0,75-0,87	0,71 0,65-0,77	
<u>Rex <i>et al.</i></u>				
Analyse « Rex <i>et al.</i> »		-	0,80 0,64-0,90	

► Identification des cancers colorectaux par capsule colique

Quatre études, impliquant la capsule de 1^{ère} génération, ont détecté au moins un cancer colorectal parmi les sujets inclus (74, 75, 79, 80). Ces études n'ont identifié qu'un total de 28 cancers, près des ¾ de ces cas provenant de l'étude de Van Gossum *et al.* Dans cette étude, la capsule a omis 25 % des cancers identifiés par coloscopie optique et elle a également conduit à suspecter à tort un cancer chez un ¼ des sujets indemnes. L'étude du PHRC français est la seule autre étude à avoir identifié plus d'un cancer colorectal, la capsule y ayant omis deux des cinq cancers identifiés (Sacher-Huvelin *et al.* (79)).

Dix cancers colorectaux ont été identifiés dans les études impliquant la capsule de 2^{nde} génération (63, 76, 82, 84, 86). La rareté de ces cas n'a alors conduit aucune de ces études à proposer une estimation des capacités de détection des cancers par la capsule de 2^{nde} génération. Il s'agit là d'une inconnue importante d'évaluation. Si dans l'étude de Spada *et al.*, les trois cancers ont été identifiés par la capsule (82), l'un des quatre cancers identifiés dans l'étude de Rex *et al.* a été omis par la capsule (lésion de 10 mm située dans le côlon sigmoïde (63)).

► Comparaison directe à la coloscopie virtuelle (test de comparaison)

Une seule étude a estimé auprès des mêmes patients les performances de capsule colique de 2^{nde} génération et celles de coloscopie virtuelle. Le manque de comparaison directe publiée n'a donc pas permis de mener de méta-analyse sur ce sujet. Cette unique étude, conduite par Rondonotti *et al.*, n'a identifié que 16 sujets porteurs d'un polype ≥ 6 mm (85). Elle n'a mené aucune comparaison statistique et elle n'a pas non plus décrit les paires discordantes de résultats permettant de l'effectuer. **Ce rapport n'a donc ni identifié, ni pu mener de comparaison statistique directe des performances de capsule à celles de la coloscopie virtuelle.**

A défaut, la Figure 15 et le Tableau 8 synthétisent les sensibilités/spécificités « moyennes » de capsule de 2^{nde} génération estimées par méta-analyse dans ce rapport et celles de coloscopie virtuelle estimées aussi par méta-analyse dans un rapport antérieur de la HAS (6). Cette confrontation, qui n'est qu'indirecte, ne doit être considérée que comme exploratoire. Elle ouvre à quatre observations principales :

- ▶ contrairement à la coloscopie virtuelle (CV), les capacités d'identification par capsule colique des lésions ≥ 1 mm n'ont pu faire l'objet d'aucune estimation par méta-analyse (Tableau 8) ;
- ▶ les performances de CV font l'objet d'une moindre incertitude, les intervalles de précision associés à cette technique étant systématiquement plus étroits que ceux liés à la capsule colique ; cette différence s'explique en 1^{er} lieu par un développement plus ancien de la CV qui profite ainsi d'une recherche clinique plus large ; dans chaque catégorie considérée, les effectifs de sujets disponibles sont en effet cinq fois plus nombreux pour la CV (Tableau 8) ;
- ▶ les indices de sensibilité « moyenne » de CV sont supérieurs à ceux de la capsule colique de 2^{nde} génération ; la superposition partielle des intervalles de précision, le caractère uniquement indirect de ces comparaisons et l'algorithme distinct⁸⁰ de comparaison à la coloscopie optique ne permettent toutefois aucune conclusion formelle ;
- ▶ les spécificités « moyennes » de CV sont supérieures à celles de capsule colique, les intervalles de précision à 95 % ne présentant aucune superposition pour les polypes ≥ 10 mm et ne présentent qu'une superposition mineure pour ceux ≥ 6 mm.

La HAS a choisi la sensibilité de détection des polypes ≥ 6 mm comme critère principal d'évaluation. La confrontation limitée à ce seul critère n'autorise pas de conclusion formelle : capsule et coloscopie virtuelle omettent en effet en moyenne 20 % des lésions de ce type, le risque de perte de chance pour le patient est donc élevé pour ces deux examens ; ces estimations moyennes sont soumises à une forte hétérogénéité (Figure 16) ; cette hétérogénéité doit conduire à

⁸⁰ Les comparaisons faites à la coloscopie optique ont été le plus souvent plus exigeantes pour la coloscopie virtuelle (concordance de taille et de localisation).

considérer l'intérêt diagnostique de ces examens à l'échelle d'un centre de soins comme incertain. Les caractères diagnostiques distinguant capsule et coloscopie virtuelle impliquent des critères secondaires comme la détection des polypes de toute taille (la CV est le seul examen dont les performances ont pu être évaluées par méta-analyse ; Tableau 8) ou encore la spécificité d'examen, quelle que soit la catégorie considérée (spécificité supérieure pour la CV ; Tableau 8, Figure 15 et Figure 16). Ces éléments distinctifs, en faveur de la coloscopie virtuelle, seront repris et mis en sens dans la synthèse globale rédigée dans les conclusions de ce rapport.

Tableau 8. Sensibilités/spécificités moyennes « *per patient* » de coloscopie virtuelle (HAS, 2010) et de *Pillcam Colon 2*[®] (HAS, 2016) estimées dans les deux cas par modèle aléatoire de méta-analyse.

		COLOSCOPIE VIRTUELLE	PILLCAM COLON 2[®]
Polype ≥ 1 mm	Sensibilité "moyenne"	0,68	?
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,59-0,76</i>	<i>-</i>
	<i>n études</i>	<i>10</i>	<i>1</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>738</i>	<i>36</i>
	Spécificité "moyenne"	0,58	?
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,38-0,77</i>	<i>-</i>
	<i>n études</i>	<i>12</i>	<i>1</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>840</i>	<i>26</i>
Polype ≥ 6 mm	Sensibilité "moyenne"	0,80	0,78
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,74-0,86</i>	<i>0,69-0,86</i>
	<i>n études</i>	<i>18</i>	<i>5</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>1 076</i>	<i>285</i>
	Spécificité "moyenne"	0,86	0,74
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,80-0,91</i>	<i>0,65-0,81</i>
	<i>n études</i>	<i>17</i>	<i>5</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>5 054</i>	<i>786</i>
Polype ≥ 10 mm	Sensibilité "moyenne"	0,84	0,80
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,77-0,90</i>	<i>0,65-0,90</i>
	<i>n études</i>	<i>16</i>	<i>5</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>447</i>	<i>134</i>
	Spécificité "moyenne"	0,97	0,92
	<i>Intervalle de précision à 95 %</i>	<i>0,95-0,98</i>	<i>0,90-0,94</i>
	<i>n études</i>	<i>16</i>	<i>5</i>
	<i>effectifs recensés</i>	<i>5 897</i>	<i>937</i>

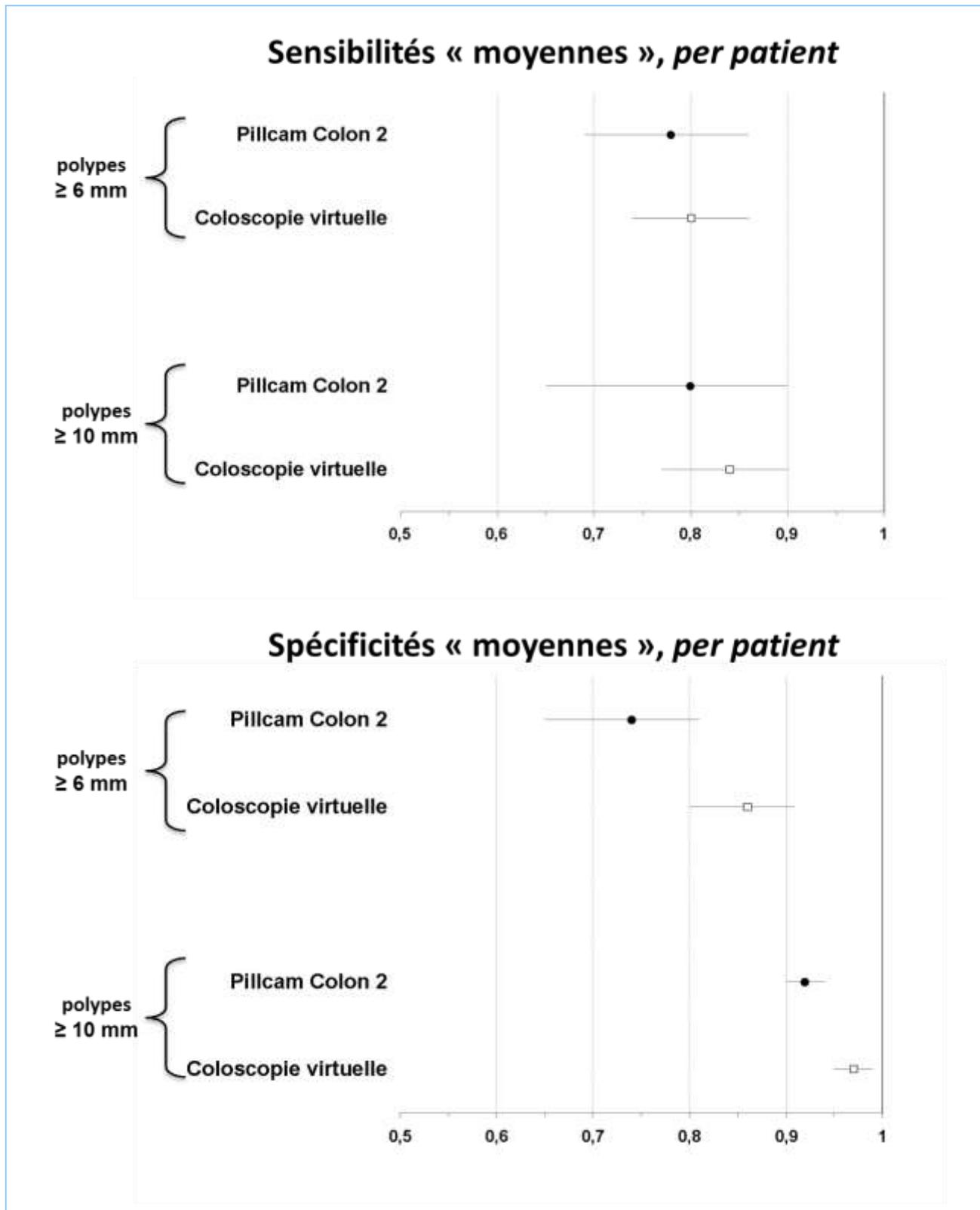


Figure 15. Sensibilités/spécificités moyennes « *per patient* » de coloscopie virtuelle (HAS, 2010 ; carré évidé) et de capsule *Pillcam Colon 2*[®] (HAS, 2016 ; rond plein) estimées par un modèle aléatoire de méta-analyse ; intervalles de précision à 95 % associés (trait plein).

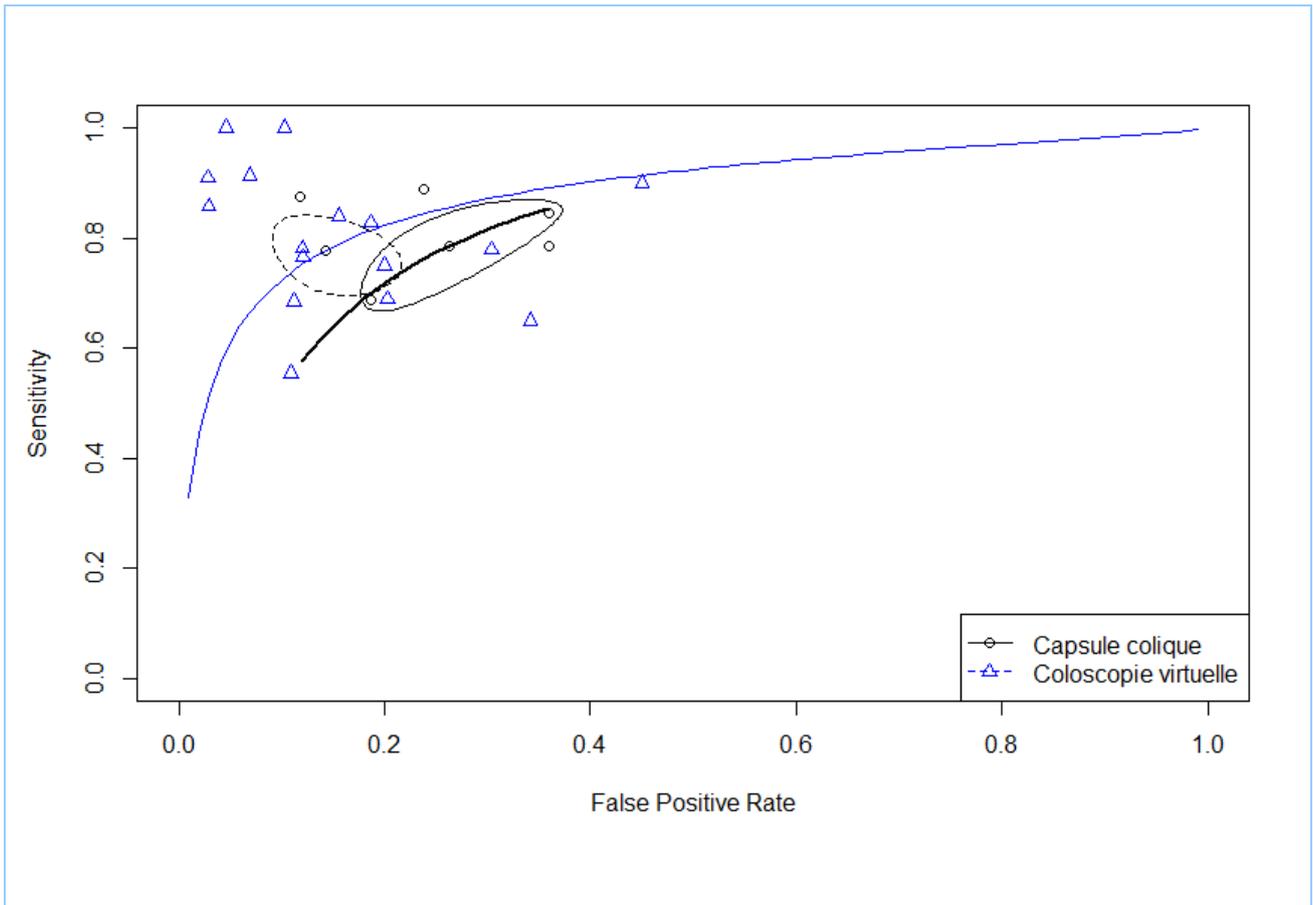


Figure 16. Représentation dans le plan ROC (abscisse, « *false positive rate* » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des capacités de détection des polypes ≥ 6 mm de la capsule colique de 2nde génération (5 études) et de la coloscopie virtuelle (18 études).

confrontation indirecte réalisée de façon exploratoire entre les sensibilités/spécificités individuelles « *per patient* » de coloscopie virtuelle (HAS, 2010 ; triangles évidés) et celles de la capsule *Pillcam Colon 2*[®] (HAS, 2015 ; points évidés) ;

représentation des sensibilités/spécificités moyennes estimées à titre exploratoire par un même modèle aléatoire bivarié de méta-analyse (logiciel R v 3.1.1, *package* « *mada* ») ; ellipse de précision à 95 % associée à chaque estimation moyenne de méta-analyse (trait plein pour la capsule colique ; trait pointillé pour la coloscopie virtuelle) ;

courbes SROC tracées à titre descriptif sur l'étendue des données publiées pour chacun de ces deux examens (la courbe liée à la coloscopie virtuelle, en bleu, figure au-dessus de celle associée à la capsule colique, représentée en dessous en trait gras continu).

A titre théorique, il convient de rappeler que plus l'estimation moyenne est proche de l'angle supérieur gauche du plan ROC, plus la capacité discriminante du test considéré est jugée élevée.

5.3.6 Synthèse des principales observations de méta-analyse

Analyse descriptive globale

Chaque catégorie de résultats de capsule colique n'a fait l'objet que d'un nombre limité d'études (≤ 5 pour l'essentiel). Dans ces diverses catégories, les performances de la capsule sont associées à une hétérogénéité importante (écart moyen entre études de sensibilité/spécificité : 15 à 25 %). Cette hétérogénéité est liée à la fois à une variabilité intra-étude (larges intervalles de confiance) et à une variabilité inter-étude (dispersion importante des résultats, superposition parfois faible des intervalles de confiance). Le nombre limité d'études et leurs imprécisions de protocole s'opposent tout autant au contrôle *a priori* de ces sources de variabilité (inclusion plus sélective) qu'à leur analyse *a posteriori* (analyses exploratoires en sous-groupes). L'hétérogénéité des performances de capsule colique n'est donc ni maîtrisable, ni expliquée. Il existe donc en pratique un risque élevé d'écart possible entre les performances moyennes estimées par méta-analyse et les performances individuelles qui pourront être objectivées au niveau d'un centre de soins. Les estimations de méta-analyse doivent donc être réservées à l'appréciation de l'intérêt « en population » de la capsule colique : elles ne permettent pas de prédire avec fiabilité les performances pouvant être obtenues au niveau d'un centre de soins. En pratique, l'intérêt diagnostique de la capsule colique doit donc être qualifié d'incertain.



Capacité de détection des polypes colorectaux

Les performances de la 1^{ère} génération de capsule sont insuffisantes : cet examen omet en moyenne 40 % des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm. Les performances de ce dispositif apparaissent également incertaines (hétérogénéité majeure des résultats ; méta-analyse impossible pour les lésions ≥ 10 mm). De telles observations ne contribuent pas au final à garantir l'intérêt diagnostique de la capsule de 2^{nde} génération.

Les performances diagnostiques de la 2^{nde} génération de capsule sont incertaines et limitées :

- ▶ les performances moyennes estimées par méta-analyse sont associées à une imprécision de 15 à 25 %, cette imprécision devant être imputée au manque d'études et à l'hétérogénéité des résultats disponibles ; l'une des analyses de sensibilité renforce cette incertitude ;
- ▶ à l'échelle de la population, la perte de chance diagnostique moyenne associée à cette 2^{nde} génération de capsule est importante : la méta-analyse principale réalisée estime en effet que la capsule de 2^{nde} génération omettra en moyenne 20 % des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm et la même proportion de ceux porteurs d'une lésion ≥ 10 mm ; par ailleurs, plus de 20 % des sujets « sains » seront en moyenne perçus à tort comme porteurs d'une lésion ≥ 6 mm, cette erreur pouvant motiver en pratique la prescription erronée d'une coloscopie optique ; les analyses exploratoires de sensibilité réalisées en tenant compte des résultats de Rex *et al.* à la place de ceux de la FDA ne modifient ces estimations que dans une proportion moyenne de 5 % ; elles ne remettent donc pas en cause ces observations principales ;
- ▶ les capacités d'identification des polypes ≥ 1 mm ne peuvent pas être estimées, par manque de données ; aucun consensus professionnel n'affirme en France la possibilité de ne pas tenir compte des polypes < 6 mm.

Capacité de détection des cancers colorectaux

Les cancers colorectaux constituent les cibles du recours à la capsule en contexte de diagnostic de symptômes coliques et ils représentent une cible principale en contexte de dépistage. Malgré cette importance médicale, les capacités de détection de ces lésions par la capsule de 1^{ère} génération ne font l'objet que de données préliminaires défavorables : une étude, qui a colligé les ¾ des 28 cancers recensés, estime en effet que la capsule a omis 25 % de ces cas. La capsule de 2^{nde} génération ne fait quant à elle l'objet d'aucune estimation de ses capacités diagnostiques des cancers : il s'agit là d'une inconnue médicale majeure (seuls dix cas de cancer ont été recensés dans les études impliquant la 2^{nde} génération de capsule ; un cancer sur les quatre identifiés par Rex *et al.* a été omis par la capsule).

Comparaison à la coloscopie virtuelle

Aucune comparaison statistique directe des performances de capsule à celles de la coloscopie virtuelle ne peut être menée, faute de donnée disponible à cet effet.

A défaut et à titre exploratoire, la HAS a comparé indirectement les estimations de ce rapport à celles obtenues également par méta-analyse dans un rapport de 2010 pour la coloscopie virtuelle :

- cette démarche a montré que ces deux examens présentaient, dans la catégorie principale de jugement, des limites communes : *ils omettent en moyenne et sur la population 20 % des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm ; leurs performances à l'échelle d'un centre de soins sont incertaines en raison d'une hétérogénéité majeure de résultats ;*
- les éléments distinctifs objectivés entre ces deux examens concernent les autres catégories de jugement : *les capacités diagnostiques des lésions de toute taille de la coloscopie virtuelle ont pu être estimées contrairement à celles de la capsule colique ; la spécificité de la coloscopie virtuelle pourrait être en outre supérieure, en particulier pour les lésions supra-centimétriques.*

5.3.7 Critère secondaire : comparaison directe des taux de positivité de capsule colique et de coloscopie virtuelle en contexte de coloscopie incomplète

Ce rapport a identifié une étude monocentrique italienne de Spada *et al.* ayant sélectionné des sujets présentant un type particulier de coloscopie incomplète⁸¹ dans le cadre d'exploration de symptômes coliques (52 %) ou de dépistage d'un cancer colorectal (89).

► Méthode d'étude

Préparation colique

Les sujets sélectionnés par Spada *et al.* (89) ont été explorés le même jour par capsule colique⁸² et coloscopie virtuelle⁸³. Ces examens ont été précédés par une préparation consistant en une diète liquide claire⁸⁴, une prise fractionnée⁸⁵ de PEG la veille et le matin des examens et l'administration de « boosters » de phosphate de sodium⁸⁶ associés à un marquage des résidus liquides⁸⁷.

Protocoles techniques

La capsule colique utilisée était celle de 2nde génération. Les modalités de lecture ne sont pas détaillées et le lecteur est qualifié d'expérimenté sans autre précision. Les lésions suspectées ont fait l'objet d'une mesure informatique dont les modalités ne sont pas définies.

Les examens de coloscopie virtuelle ont été réalisés à l'issue d'une insufflation manuelle à l'air ambiant⁸⁸. Il est fait état d'une acquisition multicoupe dont les paramètres rapportés⁸⁹ sont conformes aux conditions de réalisation définies par la HAS en 2010 (6). Il n'est toutefois pas explicitement fait état d'une acquisition selon un double décubitus. Les paramètres d'exposition ne sont qu'incomplètement précisés, la charge utilisée étant possiblement inférieure⁹⁰ à celle mentionnée dans les études analysées par la HAS en 2010. La lecture d'examen impliquait une analyse 2D et 3D et un lecteur expérimenté.

Modalité de vérification partielle des examens de capsule et de coloscopie virtuelle

Une coloscopie optique n'a été réalisée dans un délai d'un mois que lorsque la capsule et/ou la coloscopie virtuelle suspectait la présence d'un polype ≥ 6 mm. Dans ce contexte particulier, la coloscopie optique ne pouvait alors être interprétée qu'en insu partielle⁹¹.

Pour être qualifié de « vrai positif », le polype suspecté par capsule et/ou coloscopie virtuelle devait appartenir à la même catégorie de résultat⁹² que celui identifié par la coloscopie optique, une tolérance de différence de taille⁹³ et de localisation sur le cadre colique étant appliquée⁹⁴.

⁸¹ Exclusions préalables des coloscopies incomplètes pour cause de défaut de préparation ou de sténose colique.

⁸² Le matin.

⁸³ En fin de journée, 10-12 h après ingestion de capsule ou après expulsion de la capsule.

⁸⁴ Débutée à J-1.

⁸⁵ 2x2L.

⁸⁶ 40 puis 25 mL avec 1,5 L d'eau.

⁸⁷ Amidotrizoate de méglumine et de sodium, 50 puis 25 mL.

⁸⁸ Vérification de la distension par topogramme simple.

⁸⁹ 64 coupes ; épaisseur nominale, 1,25 mm ; intervalle de reconstruction, 1,0 mm ; épaisseur effective de reconstruction, 0,625 mm ; matrice non précisée.

⁹⁰ ≤ 50 mAs ; tension associée non précisée.

⁹¹ Sujet connu pour présenter une lésion suspecte ; taille et localisation de lésion non connues.

⁹² Polype ≥ 6 mm.

⁹³ Différence de mesure de ± 50 % entre la mesure par capsule/coloscopie virtuelle et celle de coloscopie optique.

Dans le cas contraire, cette suspicion constituait un résultat « faux négatif » de capsule et/ou de coloscopie virtuelle.

En l'absence de lésion suspecte à l'issue des explorations par capsule et coloscopie virtuelle, les sujets n'étaient pas soumis à une coloscopie optique. Ils étaient « contactés » dans un délai variable (10-24 mois). Il n'est pas fait état d'examen particulier, ni de questionnaire standardisé.

Critère principal d'évaluation

Le critère principal de jugement défini par les auteurs correspond au « taux de positivité », défini comme le ratio du nombre de sujets présentant un polype ≥ 6 mm non identifié par la coloscopie optique incomplète initiale sur le nombre total de sujets analysés dans l'étude. Le même critère est estimé pour les polypes « ≥ 10 mm ».

Cette étude n'a pas pu estimer les sensibilités/spécificités de capsule et coloscopie virtuelle, la coloscopie optique de référence n'étant conduite que chez une minorité de sujets. Cette étude a alors estimé le ratio des taux de positivité⁹⁵ de capsule et de coloscopie virtuelle. Ce ratio est appelé « sensibilité relative » par les auteurs. Spada *et al.* précisent s'appuyer sur une proposition méthodologique de Cheng et Macaluso (90).

L'effectif de sujets nécessaires a fait l'objet d'un calcul mentionnant un objectif de non infériorité ($n=97$, méthode de calcul non précisée). Une prévalence de lésions estimée à 10 % et un seuil non argumenté de non infériorité à 11 % sont mentionnés par les auteurs (seuil correspondant à la différence objectivée des taux de positivité de capsule et de coloscopie virtuelle). Le raisonnement de non infériorité n'apparaît par ailleurs pas repris dans les résultats publiés.

► Résultats

Caractères épidémiocliniques des sujets inclus et succès techniques

Cette étude rapporte l'analyse de 97 sujets adultes, initialement explorés pour le diagnostic de symptômes coliques (52 %) ou pour le dépistage d'un cancer colorectal. Une large majorité des coloscopies optiques initiales ont été arrêtées précocement (sigmoïde, 43 % ; sigmoïde ou descendant, 71 %). Près de la moitié de ces échecs étaient dus à une procédure endoscopique jugée « douloureuse ». De nombreux motifs d'exclusion ont été appliqués, ces motifs se révélant identiques à ceux décrits dans les études diagnostiques préalablement analysées dans ce rapport. Spada *et al.* précisent que la capsule colique et la coloscopie virtuelle ont complété 98 % des coloscopies optiques initialement incomplètes. La préparation colique était jugée inadéquate pour 17 % des examens par capsule et pour 10 % des examens par coloscopie virtuelle.

Taux de positivité

Sur les 97 sujets, 26 ont été adressés à une coloscopie optique et 24 présentaient un polype ≥ 6 mm confirmé. Spada *et al.* estiment ainsi le taux de positivité des « polypes ≥ 6 mm » de capsule colique à 24 % (IC 95 % : 16,6-34,4) et celui de coloscopie virtuelle à 12 % (IC 95 % : 6,8-20,8). Ils estiment également le taux de positivité des « polypes ≥ 10 mm » de capsule colique à 5 % (IC 95 % : 1,9-12,1) et celui de coloscopie virtuelle à 3 % (IC 95 % : 0,8-9,3). Les ratios de « taux de positivité » correspondants sont estimés à 2,0 (polypes ≥ 6 mm, IC 95 % : 1,34-2,98) et à 1,67 (polypes ≥ 10 mm, IC 95 % : 0,69-4,00). Commentant uniquement les différences de taux de positivité, Spada *et al.* indiquent objectiver ainsi une différence significative entre capsule et coloscopie virtuelle pour les

⁹⁴ Différence de localisation de ± 1 segment colique entre capsule/coloscopie virtuelle et coloscopie optique (référence).

⁹⁵ (% examens positifs par capsule colique) / (% examens positifs par coloscopie virtuelle)

« polypes ≥ 6 mm » mais pas pour les « polypes ≥ 10 mm ». Complémentairement, Spada *et al.* (89) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les valeurs prédictives positives de capsule et celles de coloscopie virtuelle.

La moitié des polypes identifiés par Spada *et al.* (89) sont décrits comme sessiles ou plans et 10 sur les 12 omis par coloscopie virtuelle mesuraient entre 6 et 8 mm à la coloscopie optique. L'un des polypes omis par coloscopie virtuelle et défini comme identifié par la capsule colique ne semble pas répondre aux exigences de concordance de taille définies par les auteurs (8 mm en capsule vs 20 mm en coloscopie optique, différence $> 50\%$). Aucun cancer n'a été objectivé ou omis dans cette étude.

Aucun événement indésirable grave n'a été associé à la capsule ou à la coloscopie virtuelle. Près d'un tiers des sujets ont expérimenté la survenue d'effets indésirables transitoires⁹⁶ imputés à la préparation colique et résolus en 24 heures.

► Observations

Spada *et al.* associent plusieurs limites à leur analyse :

- l'absence de conduite systématique de coloscopie optique ne permet aucune estimation de performances diagnostiques et donc aucune comparaison directe de ce type de résultats entre capsule colique et coloscopie virtuelle ; en cette absence, les « taux de positivité » utilisés comme critères principaux sont associés à plusieurs limites dont la portée médicale est détaillée en Annexe 4 ;
- Spada *et al.* soulignent que l'intérêt carcinologique des polypes ≥ 6 mm est incertain ;
- la différence « significative » observée pour le ratio des taux de positivité des lésions ≥ 6 mm n'est pas constante ; elle n'est en effet retrouvée ni pour les lésions ≥ 10 mm (importance carcinologique supérieure), ni pour les valeurs prédictives positives ;
- l'applicabilité de cette étude aux contextes de coloscopie incomplète pour cause de sténose colique n'est pas assurée (= motif d'exclusion dans cette étude), la capsule colique n'étant pas réalisable dans ce contexte contrairement à la coloscopie virtuelle ;
- l'absence de tatouage de la zone d'échec de coloscopie optique initiale ne permet pas d'établir avec fiabilité la proportion de coloscopies incomplètes réellement complétées par capsule ;
- les taux d'examens complets et d'excrétion de capsule colique sont présentés comme supérieurs à ceux des autres études publiées et analysées dans ce rapport ; les raisons de cette différence ne sont pas cernées.

Les limites soulignées par Spada *et al.* (89) peuvent être complétées par six observations principales :

- le raisonnement de non infériorité évoqué par Spada *et al.* dans leur calcul du nombre de sujets nécessaires ne semble pas repris dans leurs résultats ;
- le ratio des taux de positivité utilisé par Spada *et al.* comme critère secondaire et pour affirmer l'existence d'une différence significative n'est pas valide ; Spada *et al.* (89) précisent en effet s'appuyer sur une méthode de comparaison proposée par Cheng et Macaluso (90) ; cette même équipe a néanmoins publié que leur méthode n'était pas valide lorsque moins de 30 malades sont recensés, en raison de biais à l'origine de surestimations (91) ; Spada *et al.* n'ont toutefois identifié que 24 sujets porteurs de polypes ≥ 6 mm et 5 sujets porteurs d'un polype ≥ 10 mm ;
- l'absence d'insufflation mécanique de CO₂, l'absence de mention explicite d'une acquisition selon un double décubitus, l'utilisation d'une intensité limitée, l'absence de marquage de résidus solides, le marquage tardif des résidus liquides, le délai séparant la fin de la préparation

⁹⁶ Nausée, vomissements, céphalées, douleur abdominale, vertiges.

colique de la réalisation de coloscopie virtuelle (jusqu'à 9 heures) sont des arguments techniques qui ne permettent pas d'écarter que la coloscopie virtuelle n'ait pas exprimé son potentiel diagnostique dans l'étude de Spada *et al.* ; ce questionnement ne peut pas être négligé, observant dans le cas particulier de l'étude de Spada *et al.* (89) que la coloscopie virtuelle aurait omis la moitié des polypes ≥ 6 mm, alors que sa sensibilité de détection des polypes 6 mm a été estimée à 0,86 (IC 95 % : 0,80-0,91 ; méta-analyse par modèle aléatoire de 24 études menée en 2010 par la HAS, n=7 202) ;

- si cette étude semble reconnaître une aptitude de la capsule colique à la détection des lésions sessiles et planes, l'étude conduite par Rex *et al.* rapporte au contraire de moindres performances diagnostiques de la capsule pour la détection des polypes festonnés, considérés comme responsables d'une large part des examens « faux négatifs » (sensibilités des adénomes et des polypes hyperplasiques ≥ 6 mm vs autres polypes festonnés ≥ 6 mm : 0,74-0,88 vs 0,29) (63) ;
- Spada *et al.* ont présenté des résultats intermédiaires à un congrès en 2013, la moitié des sujets ayant été inclus lors de cette présentation (89) ; bien qu'aucune modification de la sélection des sujets n'ait été rapportée (inclusion consécutive), il convient de souligner que la prévalence des lésions ≥ 6 mm a triplé au cours de la 2^{de} moitié d'étude (37 % vs 12 %) ; le taux très limité de refus d'inclusion rapporté n'explique pas cette différence ; de telles variations inexplicables de prévalence questionnent alors la validité de l'analyse de Spada *et al.* qui consiste à comparer les valeurs prédictives positives associées à la capsule colique et à la coloscopie virtuelle (les valeurs prédictives sont en effet connues pour être influencées par la prévalence) ;
- le suivi des sujets « négatifs » est insuffisamment décrit (examen clinique ou contact à distance ?) ; il ne semble en outre pas être de nature à garantir l'absence d'omissions de polypes ≥ 6 mm ou ≥ 10 mm, ces lésions étant celles pour lesquelles la capsule colique et la coloscopie virtuelle font l'objet de comparaisons quantitatives diverses.

Quelle que soit l'importance accordée à ces limites, l'imprécision des observations préliminaires rapportées ne permet pas d'émettre de conclusions définitives à partir de cette seule étude monocentrique (large superposition des intervalles de confiance associés aux taux de positivité de chaque examen). Spada *et al.* concluent d'ailleurs en soulignant la nécessité d'attendre d'autres études indépendantes⁹⁷ et multicentriques pour pouvoir comparer définitivement l'intérêt diagnostique de la capsule colique à celui de la coloscopie virtuelle.

⁹⁷ Les trois auteurs principaux de cette étude précisent être des consultants rémunérés par *Given Imaging*[®].

5.4 Question 3 : sécurité de procédure

5.4.1 Observations publiées

La recherche documentaire associée à ce rapport n'a identifié aucune étude spécifiquement consacrée à la sécurité de la capsule colique. Aucune publication issue d'un registre n'a notamment été identifiée. A défaut, la sécurité de la capsule ne peut être décrite qu'à partir des études d'efficacité précédemment analysées⁹⁸. Sur l'ensemble de ces publications⁹⁹, un quart ne précise toutefois pas avoir prévu un suivi de sécurité au protocole, un peu plus de la moitié ne fournit aucun détail sur la méthode de surveillance utilisée¹⁰⁰ et aucune étude ne définit le type et l'intensité des événements indésirables systématiquement recherchés. Ces éléments concourent en définitive à sous-estimer la fréquence d'effets indésirables associés à la capsule colique. Les observations recensées dans cette partie doivent donc être considérées comme des estimations préliminaires et potentiellement basses.

► Fréquence globale d'évènements indésirables observés

Les effets indésirables colligés dans les études d'efficacité font l'objet de descriptions sommaires et d'estimations variables de fréquence (0-50 %, Figure 17). Sur l'ensemble des publications, 10 % des procédures par capsule sont associées à un événement indésirable (65, 68, 69, 75, 76, 78-80, 82, 84, 87, 89). La quasi-totalité des études mentionnant la survenue d'effets indésirables font état d'événements de gravité « faible » à « modérée », résolus pour l'essentiel en 48 heures. Aucune étude ne définit toutefois sa méthode de classement de la gravité des événements objectivés.

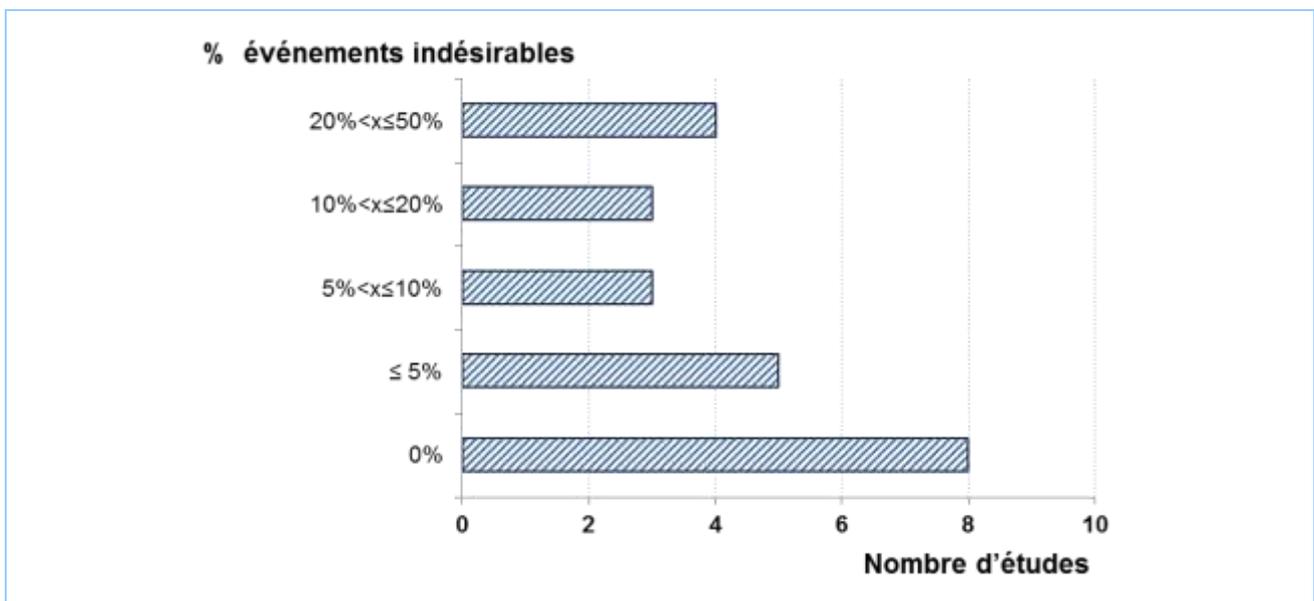


Figure 17. Distribution du nombre d'études associant la procédure de capsule colique à une proportion variable d'événements indésirables imputés au dispositif ingéré ou à sa préparation.

⁹⁸ Etudes analysées pour évaluer l'utilité clinique et les performances diagnostiques de capsule.

⁹⁹ 20 publications au total.

¹⁰⁰ Aucune définition du moment (jour d'examen vs à distance ?) et de la méthode de recueils d'information (formulaire vs questionnaire ouvert...). Dans les études d'efficacité recensées, la sécurité de capsule colique est au mieux évoquée comme l'un des critères secondaires analysés.

► Fréquence et conséquences des événements imputés à la préparation colique

La quasi-totalité des événements indésirables rapportés sont imputés à la préparation colique associée à la capsule. Par ordre décroissant de fréquence, les événements mentionnés correspondent à la survenue de nausées, de douleurs abdominales, de vomissements, de céphalées ou encore de vertiges. Aucune étude ne fait état d'une surveillance hydro-électrolytique des sujets inclus. Les populations étudiées ne sont cependant vraisemblablement pas les plus exposées au risque de déséquilibres hydro-électrolytiques induits par le protocole de préparation associée à la capsule colique, les sujets les plus à risque ayant été pour rappel le plus souvent exclus¹⁰¹. En outre, Pioche *et al.* sont les seuls à avoir réalisé un « *contrôle sanguin de la fonction rénale* », à midi le jour d'exploration, sans mettre en évidence d'anomalie (65).

Le PHRC¹⁰², publié par Sacher-Huvelin *et al.*, mentionne la survenue d'une complication létale (« insuffisance cardiaque ») (79). L'imputabilité de cet événement est qualifiée de « probable », la préparation colique semblant mise en cause. Ce cas, colligé dans un tableau, ne fait pas l'objet de commentaire spécifique. Le **taux brut de létalité** associée à la procédure de capsule colique, estimée à partir de cet événement et rapporté à la totalité des sujets inclus¹⁰³ dans les 20 études recensées est de **0,4 ‰**, ce qui se révèle être le double de la létalité associée à la coloscopie optique (7). L'incertitude associée à cette estimation est par ailleurs importante (IC 95 % : 0,009-2 ‰).

► Fréquence et conséquences des événements imputés au dispositif ingéré

La littérature générale citée en contexte de ce rapport présente la survenue d'une rétention¹⁰⁴ digestive comme la complication spécifique due au dispositif ingéré. Ce type de complication peut être à l'origine d'un syndrome occlusif, exigeant alors une prise en charge thérapeutique chirurgicale ou endoscopique. Dans les études d'efficacité consacrées à la capsule colique, cette complication fait l'objet de descriptions préliminaires conduisant à distinguer les rétentions en fonction de leur localisation.

« Retenue » survenant entre l'estomac et le cæcum

En moyenne¹⁰⁵, 1,6 % des sujets initialement inclus ont fait l'objet d'un arrêt de la progression de capsule survenu entre l'estomac et le cæcum (68, 69, 72-78, 80, 82, 85). En l'absence d'examen colique exploitable, cette retenue d'au moins quelques heures a alors motivé dans ces études l'exclusion des sujets concernés. Les causes de ces retenues ne sont pas détaillées à l'exception de cas de sténose du grêle éventuellement tumorale expliquant moins d'un cas sur cinq observés (75, 77). En outre, le devenir des sujets concernés, en particulier la durée de blocage ou encore l'expulsion naturelle ou non de la capsule colique en cause, n'est également pas précisé. Il n'est ainsi pas possible de distinguer parmi ces cas, les cas de retenue ponctuelle de ceux de rétention.

Taux globale de « rétention colique »

Comme l'a souligné l'analyse technique des essais diagnostiques, le risque global de rétention colique spontanée de capsule ne peut pas être estimé du fait même de la méthode de recherche clinique mise en œuvre dans ces études. Pour rappel, près de 40 % des capsules non expulsées spontanément dans les 10 h après ingestion ont été extraites par la coloscopie optique réalisée au décours immédiat de l'examen par capsule. Il existe ainsi une incertitude portant sur 3,5 % du total

¹⁰¹ Pour rappel, plus des deux tiers des essais analysés ont écarté les sujets insuffisants cardiaques, les sujets insuffisants rénaux et les sujets au pronostic vital engagé.

¹⁰² Pour rappel, l'existence à l'inclusion d'une « insuffisance cardiaque avancée » et la « présence d'un pacemaker » constituaient dans cette étude, des critères de non éligibilité.

¹⁰³ 2 779 sujets recensés au total dans ces 20 études.

¹⁰⁴ Blocage symptomatique ou non au niveau d'une sténose digestive pouvant être tumorale, anastomotique ou inflammatoire.

¹⁰⁵ Les études ayant pu être considérées sont celles détaillant les causes des échecs observés, soit 12 études, n=1 063.

d'examens recensés par les études détaillant les modalités d'excrétion de capsule colique (effectif total impliqué, n=787).

Fréquence de rétention colique nécessitant une extraction chirurgicale ou endoscopique

Trois études rapportent la survenue de cas de rétention de capsule colique ayant nécessité la mise en œuvre de mesures thérapeutiques spécifiques (65, 67, 82). La moitié voire les 2/3 des extractions associées ont été chirurgicales. A titre exploratoire, le taux brut de survenue de ce type d'évènement, ramené à l'effectif total de sujets recensés dans les études d'efficacité analysées est estimé à **2,1 %** (IC 95 %¹⁰⁶ : **0,8-5 %**). Cette estimation se révèle similaire au taux de perforations associées à la coloscopie optique voire dépasse l'estimation haute émise par l'Assurance maladie (*i.e.*, 1,4 ‰, (18)).

Il existe quatre facteurs principaux de risque de sous-estimation de ce taux de complication :

- la description de la sécurité de la capsule colique n'étant pas l'objectif principal des essais d'efficacité analysés, il existe un risque important de sous-notification des cas de rétention nécessitant une prise en charge thérapeutique ;
- les fréquentes extractions endoscopiques précoces évoquées dans le paragraphe précédent constituent le 2nd facteur possible de sous-estimation ;
- l'impaction de capsule étant un événement rare, les effectifs restreints¹⁰⁷ des études publiées ne permettent pas d'estimer de façon satisfaisante la fréquence de survenue de ce type de complication, en raison de l'incertitude principale à laquelle ces estimations resteront liées (pour rappel, IC 95 % : 0,8-5 ‰, *cf. supra*) ; il convient à ce titre de rappeler que l'absence d'impaction objectivée, par exemple sur un effectif de 100 sujets, conduit à estimer (92) ce risque à 0-3 % ;
- la dernière raison est médicale ; l'impaction colique survient en raison de lésions sténosantes, au 1^{er} rang desquelles figurent les cancers colorectaux évolués ; du fait de leur procédure de sélection, les études publiées n'ont recensé que de rares cancers colorectaux, ces cas ne constituant que 1,5 % des sujets inclus¹⁰⁸ ; le risque d'impaction de capsule évalué à partir de ces études risque alors d'être sous-estimé, en particulier si la capsule venait à être prescrite en pratique dans des contextes d'exploration où le risque de cancer colorectal est nettement supérieur ; l'un des contextes pouvant être cité à cet effet est celui des sujets à risque moyen présentant un test de saignement occulte positif, ces sujets présentant un risque de cancer colorectal près de sept fois supérieur (Annexe 1).

¹⁰⁶ R, version 3.1.1.

¹⁰⁷ Les 2/3 des études ont analysé moins de 100 procédures d'exploration par capsule.

¹⁰⁸ Les 3/4 des publications recensées ont identifié 0 ou 1 cas de cancer colorectal.

5.4.2 Contre-indications et précautions d'emploi

► Directives fixées par l'industriel concerné (*Given Imaging®*)

Le site de *Given Imaging®* a été consulté afin d'identifier les instructions et précautions d'utilisation diffusées aux utilisateurs de la capsule *Pillcam Colon®* (93).

Contre-indications

Given Imaging® contre-indique la prescription de *Pillcam Colon®* dans trois circonstances :

- « patient présentant une obstruction, fistule ou sténose gastro-intestinale connue ou suspectée cliniquement ou par des tests préalables » ;
- « patient ayant un pacemaker ou tout autre dispositif électromécanique implantable » ;
- « patient dysphagique ou présentant tout autre désordre de la déglutition ».

Précautions d'emploi

Given Imaging® liste un certain nombre de précautions d'emploi. Parmi elles, figurent deux précautions non évoquées jusqu'alors dans ce rapport :

- le praticien doit donner l'instruction au patient de ne pas s'asseoir sur une surface métallique durant la procédure ;
- un contrôle radiographique est recommandé si un patient, devant se soumettre à une exploration IRM, n'a pas préalablement objectivé l'expulsion effective de la capsule.

Sécurité de procédure

La sécurité de capsule colique est présentée par *Given Imaging®* comme n'étant pas « établie » ou « connue » chez la femme enceinte, chez les sujets présentant une diverticulose « significative » et chez ceux de moins de 18 ans. Le risque d'aspiration de capsule est qualifié « d'extrêmement rare ». *Given Imaging®* estime le taux global de rétention à « moins de 2 % », définissant la rétention comme la persistance digestive de la capsule au-delà de deux semaines. Cet industriel quantifie¹⁰⁹ également ce risque par contexte d'exploration en l'estimant à :

- 1,4 % en cas de saignement occulte ;
- 1,5 % lors de suspicion de maladie de Crohn ;
- > 5 % lors de maladie de Crohn connue ;
- 2,1 % en contexte tumoral.

Il convient de signaler que ces estimations présentées comme générales, émanent d'études impliquant la capsule du grêle. Leur transposition à la capsule colique soulève deux points de complexité : *i)* les contextes d'exploration des capsules du grêle et du côlon ne sont pas identiques, donc les lésions sténosantes attendues, causes de rétention, ne sont pas superposables en nature et prévalence ; *ii)* d'un point de vue technique, la capsule *Pillcam Colon 2®* présente le même diamètre¹¹⁰ que la capsule du grêle *Pillcam SB3®* mais elle est 20 % plus longue qu'elle¹¹¹.

¹⁰⁹ Ces estimations ne sont pas associées à des intervalles de confiance.

¹¹⁰ *i.e.* 11,6 mm.

¹¹¹ 31,5 mm vs 26,2 mm.

► Opinions professionnelles publiées

Publications françaises

La SFED a publié en 2012 un avis technique dans lequel elle mentionne certaines précautions complémentaires d'usage de la capsule colique (1). Les contre-indications retenues par la SFED pour la procédure de capsule colique, sont : « *sténose du tube digestif, grossesse, insuffisance rénale ou cardiopathie sévère* ». D'autres contre-indications liées aux modalités de préparation colique sont également énoncées. Les contre-indications spécifiques du phosphate ou picosulfate de sodium sont ainsi : « *insuffisance rénale, maladie inflammatoire intestinale, mégacôlon, âge inférieur à 18 ans, association à certains traitements comme les IEC* ».

Pour rappel, la SFED a estimé le risque de rétention de capsule à moins de 1 % dans l'avis technique qu'elle a publié en 2012 (1).

Publications étrangères

La Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) a labellisé en 2012 des recommandations rédigées à partir d'un travail de consensus organisé par *Given Imaging*[®] et impliquant des experts en grande partie consultants pour cette société (94). Cette publication est associée à des limites déontologiques qui sont détaillées dans la partie de ce rapport retranscrivant les indications de capsule colique proposées par l'ESGE (cf. 5.5.1). La principale opinion d'experts formulée sur la sécurité de la capsule colique est la suivante : « *les contre-indications de la capsule colique sont similaires à celles de la capsule du grêle. L'utilisation de phosphate de sodium comme boosters doit être évitée chez les patients à risque de toxicité au phosphate de sodium. D'autres types de boosters font l'objet de recherches en cours et peuvent être envisagés chez les patients à risque accru de toxicité au phosphate de sodium* ». A la liste des contre-indications recensées dans les paragraphes précédents, ces experts rajoutent l'existence d'un antécédent d'intervention chirurgicale abdominale ou gastro-intestinale majeure. Il est également rappelé, que contrairement à la capsule du grêle, il n'existe aucune donnée de sécurité d'emploi auprès de sujets pédiatriques. Ce document souligne en outre que, même si les doses de phosphate de sodium préconisées en tant que *boosters* de capsule colique peuvent être moindres que celles préconisées lors de coloscopie optique, « *toutes les contre-indications d'utilisation de phosphate de sodium doivent être étendues à la capsule colique* ». Il est enfin précisé que « *les potentiels effets indésirables dus à la préparation avant capsule colique semblent principalement être liés à l'administration de phosphate de sodium* ».

5.4.3 Consensus professionnels concernant la sécurité de préparation colique

Ce rapport a souligné à plusieurs reprises l'importance de la préparation avant capsule colique. Cette préparation influence en effet de façon clé le caractère complet des explorations, la persistance de résidus fécaux ou encore la survenue d'événements indésirables. Cette importance sécuritaire a conduit à rechercher et à analyser dans cette partie les recommandations professionnelles émises au sujet de la préparation avant capsule colique. Pour compléter ce propos, les aspects sécuritaires des recommandations consacrées à la préparation avant coloscopie optique ont également été recherchés, en donnant priorité aux données françaises et aux avis les plus récents (2010-2015). L'expérience acquise en endoscopie digestive peut en effet éclairer l'évaluation de la capsule colique.

► Publications spécifiquement consacrées à la capsule colique

Publications françaises

Dans l'avis technique qu'elle a rendu en 2012, la SFED précise que le protocole de préparation avant capsule colique ne fait pas l'objet d'une définition factuelle, faute « *d'évaluation scientifique comparative* ». Ce manque a été réaffirmé en 2014 par une revue extérieure consacrée à la préparation avant capsule colique (95). La SFED précise que les avis d'experts émis privilégient une préparation articulée autour de 2x2L de PEG couplés à deux « *boosters* » de phosphate de sodium (30 puis 25 mL) (1). Ce type de protocole est proche de celui le plus souvent objectivé dans les études publiées. La SFED rappelle que « *l'intensité de la préparation* » associée à la procédure de capsule colique expose le sujet à un risque de déséquilibres hydro-électrolytiques. Pour pallier ce risque, la SFED propose deux mesures, l'une consistant à mettre en place un apport intraveineux adapté chez le sujet hospitalisé, l'autre consistant en un respect des contre-indications recensées dans la partie précédente. Ces éléments ont été rappelés par le CNP HGE consulté lors de cette évaluation.

Publications étrangères

Les recommandations de la Société européenne d'endoscopie digestive (*ESGE*) décrites dans la partie précédente réaffirme les directives de préparation colique mentionnée par la SFED (*cf. supra*), soulignant également que ces choix reposent sur opinions d'experts (94). Il y est également précisé, sur avis d'experts toujours, que l'exploration par capsule doit être précédée d'une diète liquide la veille de l'examen. Il est mentionné que la préparation avant capsule a comme contrainte et objectif de remplir la lumière colique de liquide clair afin d'améliorer la visualisation de la muqueuse colorectale mais aussi afin de favoriser activement le transit de la capsule avant extinction de sa batterie, l'enjeu étant d'obtenir une exploration complète du côlon. Contrairement aux autres modalités d'exploration colorectale, il est ainsi nécessaire de poursuivre la préparation durant l'examen en administrant des « *boosters* » de phosphate de sodium.

► Données concernant la sécurité de préparation avant coloscopie optique

Société française d'endoscopie digestive, 2012

Dans ses recommandations spécifiques de 2012, la SFED rappelle les diverses alertes de pharmacovigilance émises depuis 2006 par l'ANSM et la *FDA* au sujet des préparations par phosphate de sodium (1). Il est ainsi souligné, en sus des contre-indications mentionnées ci-avant, que ces préparations doivent être prescrites avec précaution en cas de « *prise de certains médicaments pouvant altérer l'hémodynamique glomérulaire (diurétique, IEC, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA2), AINS) ou surtout chez les sujets âgés (Afssaps) ou ayant plus de 55 ans (FDA)* ». Il est aussi précisé que de « *rare cas de troubles électrolytiques sévères et*

potentiellement fatals associés à l'utilisation de [phosphate de sodium] ont été signalés ». Les populations à risque recensées sont les « *personnes âgées* », les « *sujets fragiles* » (considérés, à défaut de définition fournie par l'ANSM comme étant les sujets avec comorbidités invalidantes), les « *malades ayant un risque important d'insuffisance rénale asymptomatique* », « *les patients ayant une cardiopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde aigu ou un angor instable* », les sujets déshydratés, incapable de s'abreuver, présentant une hypertension artérielle, une rétention gastrique ou encore une « *colite* ». Il est enfin rappelé l'objectivation passée « *de très rares cas de néphrocalcinose aiguë associée à une atteinte tubulaire rénale avec dépôts de cristaux phosphocalciques responsables d'une insuffisance rénale aiguë, parfois sévère, voire d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique* ».

Contrairement aux protocoles de préparation associée à la capsule colique, la SFED précise dans ses recommandations consacrées à la coloscopie optique que :

- l'association à 4L de PEG « *de prise orale ou rectale de bisacodyl, de métoclopramide ou de lavement n'est d'aucune utilité* » ;
- l'association « *d'une solution de PEG (à demi-dose) et d'un soluté de phosphate de sodium ou de picosulfate de sodium n'est pas recommandée et n'est pas décrite pour améliorer la qualité de la préparation* » (un volume de 2L correspondent à la demi-dose de PEG évoquée par la SFED).

Recommandations étrangères postérieures au consensus français

La Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) a actualisé en 2013 ses recommandations de préparation avant coloscopie optique (96). L'une des trois conclusions principales de cette actualisation consiste pour l'ESGE à manifester son opposition¹¹² à la prescription en routine de préparation à base de phosphate de sodium, en raison de préoccupations de sécurité. Ces recommandations mentionnent notamment que les études comparatives impliquant ce type de préparation « *n'étaient pas suffisamment puissantes pour détecter des complications rares et graves et avaient exclu les individus à risque de complications par un contrôle étroit des critères d'inclusion* ». L'ESGE recommande alors de ne recourir à ce type de préparation que pour des cas spécifiques ne pouvant pas être pris en charge autrement, notamment pour des raisons de tolérance et uniquement chez des sujets jugés à bas risque d'effets indésirables. La réalisation initiale d'une évaluation de la fonction rénale est également recommandée.

¹¹² Recommandation forte, faible niveau d'évidence.

5.4.4 Sécurité de capsule colique : conclusions



La sécurité de la capsule colique ne fait l'objet d'aucune publication de surveillance spécifique. A défaut, la sécurité de capsule est évaluée à partir de données recueillies de façon inconstante et hétérogène dans les études d'efficacité recensées par ce rapport. Les estimations ainsi obtenues sont préliminaires et n'ont qu'une portée descriptive. Elles sont en effet soumises à de nombreux facteurs de sous-estimation du risque encouru en pratique : surveillance non prévue au protocole ou non détaillée par près des $\frac{3}{4}$ des études d'efficacité recensées ; seuil inconstant de notification des effets indésirables ; effectifs d'étude le plus souvent faibles ($n < 100$) et par conséquent inadaptés à la mise en évidence d'évènements indésirables rares mais graves ; cancers colorectaux plus rares dans les études que dans les contextes potentiels de prescription de la capsule en pratique ; méthode de recherche clinique ayant fréquemment conduit à une extraction endoscopique des capsules ingérées biaisant ainsi l'estimation de leur taux de rétention spontanée ; exclusion des populations à risque. Des études spécifiques restent par conséquent requises et pourraient modifier significativement les observations préliminaires synthétisées ci-après.

Dans les études d'efficacité analysées, près de 10 % des procédures de capsule colique sont associées à la survenue d'un événement indésirable, ce taux variant largement d'une étude à l'autre (0-50 % ; 20 études, $n = 2\,799$). L'essentiel de ces événements seraient imputables à la préparation colique et résolus en 48 heures. Il s'agissait, par ordre décroissant de fréquence, de la survenue de nausées, de douleurs abdominales, de vomissements, de céphalées ou encore de vertiges. La gravité de ces événements est le plus souvent qualifiée de « faible » à « modérée », ces qualificatifs n'étant toutefois pas définis. Aucune donnée de surveillance hydro-électrolytique n'est rapportée par ces études. A côté de ces événements aux conséquences semble-t-il limité, le PHRC français mentionne la survenue d'un décès par insuffisance cardiaque, en apparence imputée à la préparation colique. Le taux de létalité brute associée à la procédure de capsule colique peut être alors estimé à 0,4 ‰ (0,009-2 ‰), ce qui est le double du taux associé à la coloscopie optique.

La rétention est définie comme un blocage digestif symptomatique ou non de la capsule colique (SFED) durant plus de deux semaines (*Given Imaging®*). Cette rétention survient sur sténose tumorale, anastomotique ou inflammatoire et constitue la complication spécifique et potentiellement grave imputable au dispositif de capsule ingéré. Cette rétention peut être en effet à l'origine d'un syndrome occlusif et exiger une extraction endoscopique ou chirurgicale. Dans ce rapport, le taux global de rétention de capsule colique ne peut pas être défini à partir des études d'efficacité publiées, ce pour deux raisons principales : d'une part, 1,6 % des procédures initiées ont été exclues en raison d'un « blocage » prolongé de capsule survenant entre l'estomac et le cæcum, le devenir de ces capsules n'étant pas précisé ; d'autre part, 40 % des capsules non expulsées avant coloscopie dans ces études ont fait l'objet d'une extraction endoscopique. A défaut, la seule appréciation disponible est celle précisée de façon générale par l'industriel, qui estime le taux global de rétention à « moins de 2 % », soulignant que ce taux varie selon le contexte d'exploration (augmentation en contexte néoplasique notamment). Cette estimation globale repose toutefois sur l'expérience acquise avec la capsule du grêle et

sa transposition à la capsule colique est soumise à diverses réserves ne permettant pas de prédire la réalité du taux de rétention avec le dispositif colique (type et prévalence distincts de lésions sténosantes ; longueur 20 % supérieure de la capsule colique).

A titre exploratoire, le taux de rétention de capsule colique nécessitant un traitement peut être estimé à 2,1 ‰ dans les études d'efficacité recensées (IC 95 % : 0,8-5 ‰ ; traitement chirurgical dans 50-66 % des cas). Cette estimation est comparable au taux de perforation associée à la coloscopie optique voire dépasse l'estimation haute émise par l'Assurance maladie.

Au final, l'invasivité relative de la capsule colique par comparaison à la coloscopie optique se révèle complexe à qualifier et quantifier. Les données actuellement disponibles sont incertaines par manque d'effectifs recensés. Ces données ne corroborent pas la perception de moindre invasivité associée à la capsule colique dans la littérature générale.

Les **contre-indications recensées** en date de ce rapport par l'industriel concerné (*Given Imaging*[®]), par la SFED (avis technique, 2012) et par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* correspondent aux sujets présentant une sténose digestive connue ou suspectée, un pacemaker ou un autre dispositif électromécanique, une dysphagie, une grossesse, une « *insuffisance rénale* », une « *cardiopathie sévère* » ou encore un antécédent d'intervention chirurgicale abdominale ou gastro-intestinale « *majeure* ». Ces contre-indications font ainsi de la capsule colique une alternative uniquement partielle à la coloscopie optique.

Diverses **précautions d'emploi** sont également mentionnées par *Given Imaging*[®], l'une d'elle précisant la nécessité de recourir en cas d'exploration IRM à un contrôle préalable par imagerie lorsque l'expulsion effective de la capsule colique n'a pas été objectivée. Cet industriel stipule en outre que la sécurité de la capsule colique n'est pas établie chez les sujets de moins de 18 ans et chez ceux présentant une diverticulose « *significative* ».

Les exigences accrues de préparation associée à la capsule colique place cette étape au cœur des enjeux de sécurité associés à cet examen.

En l'absence d'études comparatives spécifiques, il existe des opinions convergentes d'experts considérant comme nécessaire de poursuivre la préparation réalisée à l'aide de 4 L de PEG par l'administration de deux « *boosters* » de phosphate de sodium (SFED 2012 ; *ESGE*, 2012). L'objectif de ces « *boosters* » serait d'améliorer la visualisation de la muqueuse colorectale (appel liquidien intraluminal) et de permettre une propulsion suffisamment rapide de la capsule. Si le recours au phosphate de sodium est considéré par ces experts comme le standard de pratique de capsule colique, le recours exclusif au PEG est au contraire présenté comme standard de la coloscopie optique, ce en raison des risques spécifiquement associés à l'administration de phosphate de sodium et en raison d'une absence d'amélioration en coloscopie de la qualité de préparation obtenue lors d'association PEG/phosphate de sodium (SFED, 2011 ; *ESGE*, 2013). Ces opinions professionnelles rappellent que l'ANSM et la *FDA* ont émis, depuis 2006, plusieurs alertes de pharmacovigilance concernant le phosphate de sodium. Son adjonction à la procédure de capsule colique lui vaut alors la reconnaissance de contre-

indications complémentaires qui sont selon l'*ESGE* toutes celles du phosphate de sodium, quelle que soit la posologie d'administration utilisée, considérant en outre que les principaux effets indésirables associés à la préparation colique seraient imputables au phosphate de sodium. Les principales contre-indications rappelées par la SFED et l'*ESGE* correspondent ainsi aux sujets présentant une « *insuffisance rénale* », une maladie inflammatoire chronique intestinale, un mégacôlon, un âge < 18 ans (liste exhaustive des contre-indications et précautions d'emploi présentées par le RCP des spécialités concernées). Les populations jugées à risque de déséquilibres hydro-électrolytiques sont les sujets prenant un traitement pouvant altérer l'hémodynamique glomérulaire (IECA, ARA 2, AINS), les sujets « âgés » (ANSM) ou de plus de 55 ans (FDA), les « *sujets fragiles* » (considérés, à défaut de définition fournie par l'ANSM comme étant les sujets avec comorbidités invalidantes), les patients ayant « *une cardiopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde aigu ou un angor instable* », les sujets déshydratés ou incapable de s'abreuver, ceux présentant une hypertension artérielle, une rétention gastrique ou encore une « *colite* ».

Cette exigence spécifique de recours au phosphate de sodium pour la capsule colique soulève au final de nombreux questionnements portant sur le profil des sujets pour qui une telle prescription est acceptable sur le plan sécuritaire. Les restrictions de prescription imputables à ce principe actif supplémentaire font en effet de la capsule colique une alternative non destinée à prendre en charge les sujets insuffisants cardiaques pour qui la coloscopie optique aurait été jugée « contre-indiquée » en raison des risques anesthésiques encourus. La capsule colique apparaît comme une alternative uniquement partielle à la coloscopie optique et non en mesure de répondre à tous les champs de prescription suggérés par la SFED dans sa demande (*i.e.*, proposition de prescription de capsule colique en contexte de coloscopie optique jugée « contre-indiquée »). A cet effet, le PHRC français publié en 2010 concluait que les études futures devaient porter une attention toute particulière à la préparation colique pour la rendre compatible avec une utilisation en pratique courante. Il convient de souligner que ces évolutions ne semblent pas survenues, le protocole proposé actuellement sur avis d'experts étant le même que celui utilisé dans ce PHRC.

5.5 Question 4 : évaluation de la capsule colique conduite à l'étranger

La recherche documentaire associée à ce rapport a permis de sélectionner 41 évaluations étrangères spécifiquement consacrées à la capsule colique ou portant sur tout ou partie de l'exploration colorectale¹¹³. Ces documents ont été analysés dans deux parties successives en distinguant à chaque fois les évaluations de technologie de santé et les recommandations de bonnes pratiques (RBP). Cette analyse a pour objectif d'identifier le statut de la capsule colique établi à l'étranger.

5.5.1 Publications spécifiquement consacrées à la capsule colique

Les publications traitant spécifiquement de la capsule colique sont présentées par ordre chronologique, leur antériorité influençant le volume de données analysées.

► Evaluation de technologie de santé (HTA)

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS, 2007)

La note émise par l'ACTMS soulignait en 2007 le caractère préliminaire des rares données disponibles¹¹⁴ (97). Cette agence concluait en indiquant qu'un « *des défis pour les cliniciens qui utilisent cette technique sera le temps nécessaire à la lecture des très nombreuses images vidéo* ». Cette note n'a pas été actualisée en date de ce rapport.

Compagnies d'assurance santé américaine (CIGNA, 06/2014 & 09/2014 ; AETNA, 09/2014)

La compagnie d'assurance CIGNA a récemment actualisé son évaluation des procédures de dépistage du cancer colorectal (100). La capsule colique n'y fait pas l'objet de commentaire spécifique et ne fait pas partie des modalités de dépistage prises en charge comme le sont la coloscopie optique, la coloscopie virtuelle, le lavement baryté ou encore les tests fécaux. Tout récemment et complémentirement, cette compagnie a rendu un avis concernant spécifiquement la capsule colique et y a conclu que cette technique était toujours en phase de recherche clinique.

De façon similaire, la compagnie AETNA conclut également son évaluation en considérant que la capsule colique constituait une procédure en recherche clinique, jugeant les données disponibles insuffisantes (101).

Ministère de la santé de l'Ontario (Canada ; OHTAC, 2009, 2015)

L'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) a évalué la capsule colique en 2009, et 2015, cette dernière constituant la dernière évaluation de type HTA publiée en date de ce rapport (98, 99). Cette évaluation publiée en mai 2015 se prononce contre la prise en charge par la collectivité de la capsule colique, justifiant son refus par le manque de données validant l'utilisation de la capsule colique dans le dépistage de sujets à risque moyen, par l'absence de preuve de la supériorité de la capsule par rapport à la coloscopie virtuelle, par son surcoût et l'existence d'autres alternatives disponibles d'exploration colorectale.

¹¹³ A l'exception des contextes de MICI et de risque très élevé, classés hors champ d'évaluation.

¹¹⁴ « *deux petites études pilotes* ».

► Recommandations de bonnes pratiques

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE, 2008 & 2013)

En 2008, l'ASGE a publié un rapport d'évaluation de « technologie émergente » consacré à la capsule colique (102). En 2013, elle a publié un autre rapport intitulé « *Wireless capsule endoscopy* » (103). La capsule colique y est évoquée mais ne fait pas l'objet de donnée complémentaire, l'ASGE renvoyant le lecteur à sa publication de 2008. Dans ce document, l'ASGE concluait que le développement de la capsule colique nécessitait une recherche clinique intense afin de répondre aux nombreuses questions « fondamentales » soulevées par cette nouvelle modalité d'exploration colorectale. Compte tenu de l'antériorité de cette évaluation, les demandes d'études complémentaires qui y ont été formulées, n'ont pas été retranscrites dans ce rapport. Les autres interrogations « fondamentales » soulevées par l'ASGE portaient sur :

- la sécurité et tolérance de procédure, soulignant la grande taille de cette capsule ;
- le coût de cet examen compte tenu de la nécessité de coloscopie en cas de suspicion de lésion et compte tenu du temps médical accru que demande sa réalisation par comparaison à cette même coloscopie optique ;
- l'identification du protocole optimal de préparation colique (modalités et chronologie).

Opinions labellisées par l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE, 2012)

Limites déontologiques

L'ESGE a labellisé en 2012 des recommandations rédigées à partir d'un travail de consensus organisé par *Given Imaging®* et impliquant de nombreux experts consultants pour cette société (94). Nombre de ces experts sont également les auteurs des études cliniques consacrées à la capsule. Cette publication de l'ESGE est ainsi soumise à des limites déontologiques : le processus mis en œuvre ne répond pas en effet aux obligations de prévention de conflits d'intérêt qui s'imposent à la HAS, ni ne semble correspondre aux principes généraux de l'ESGE, qui a publié s'être fixé comme règle de refuser tout soutien industriel unique (104). Les avis émis dans cette publication consacrée à la capsule colique sont ainsi repris dans cette partie dans un but descriptif et non à titre de retranscription de recommandations jugées déontologiquement valides. Cette démarche est contrainte par l'absence d'autre document de ce type. Les recommandations émises reposent en grande majorité sur des opinions d'experts, la plupart des affirmations formulées étant associées au plus bas grade de recommandation utilisé par l'ESGE (grade D).

Dépistage de sujets à « risque moyen » de cancer colorectal

Les recommandations formulées par l'ESGE stipulent que « *la capsule colique est faisable et sûre et semble être exacte en cas d'utilisation auprès d'individus à risque moyen (grade C) ; des études spécifiques en contexte de dépistage manquent ; le dépistage par capsule colique peut être coût-efficace s'il augmente la participation par comparaison à la coloscopie optique (grade D)* ».

La lecture de l'argumentaire associé montre que, dans cette 1^{ère} recommandation, l'ESGE considère la capsule colique comme l'un des tests possibles de 1^{ère} ligne de dépistage des sujets à risque moyen de cancer colorectal. Cette considération ne correspond pas au champ d'évaluation de ce rapport. Il est en effet considéré en France, en 1^{er} lieu par la SFED, que la capsule colique ne répond pas à l'ensemble des exigences portant sur un test de dépistage de 1^{ère} ligne. L'ESGE, de son côté, reprend le raisonnement tenu par d'autres pays, notamment nord-américains, admettant un choix possible entre plusieurs examens de 1^{ère} ligne dans le but de conduire un dépistage « individuel ». Ce raisonnement n'est pas transposable au contexte français qui a fait au contraire le choix sanitaire de la mise en œuvre d'un dépistage organisé.

L'ESGE impute « l'apparente faible spécificité » de capsule de 2^{nde} génération¹¹⁵ à l'existence d'une discordance de mesure de taille entre la capsule et la coloscopie¹¹⁶. Si une sensibilité « limitée » peut être discutée pour un test de 1^{ère} ligne, il convient de rappeler que l'exigence théorique portant sur la spécificité de ce test est maximale : un manque de spécificité conduirait en effet à prescrire une coloscopie optique chez des sujets asymptomatiques « faux positifs », les exposant à un sur-risque et grevant le programme de dépistage d'un surcoût. L'argumentaire de l'ESGE précise par ailleurs que la capacité de la capsule à améliorer la participation au dépistage n'est pas étudiée. Il convient à ce sujet de préciser que l'acceptabilité est en France un enjeu tout particulier du test de 1^{ère} ligne et un enjeu plus limité du test de 2^{nde} ligne : en effet, près de 70 % des sujets cibles ne se soumettent pas au dépistage contre 10 % au plus refusant la réalisation d'une coloscopie optique en 2^{nde} ligne.

La comparaison des tests potentiels de 1^{ère} ligne fait l'objet d'un argumentaire limité. Les examens morphologiques¹¹⁷, opposés au « tests fécaux » sont présentés comme « préférables » en raison de leur capacité à identifier en plus des lésions non néoplasiques. L'ESGE souligne toutefois qu'aucune étude spécifique n'a estimé les capacités d'identification de ce type de lésion par capsule colique. Aucune comparaison formelle n'est réalisée entre la capsule colique et les alternatives d'imagerie, notamment la coloscopie virtuelle.

Dépistage et diagnostic de sujets à « haut risque » de cancer colorectal

Les recommandations formulées par l'ESGE sont les suivantes : « *les patients à haut risque de cancer colorectal, en raison de signes ou symptômes d'alarme, ou en raison d'antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal, sont à risque accru de néoplasie colorectale avancée et de cancer ; ces patients doivent être adressés à une exploration par coloscopie optique ; toutefois, chez les patients pour qui la coloscopie optique n'est pas appropriée ou possible, le recours à la capsule colique pourrait être discutée (grade D).* »

L'ESGE précise dans son argumentaire que les sujets à haut risque sont ceux présentant une « anémie », une rectorragie, une « perte de poids », une « sub-occlusion intestinale » et les sujets à risque moyen présentant un test fécal positif. Le « haut risque » de l'ESGE est ainsi plus large que celui habituellement formulé en France : s'il vise les sujets effectivement qualifiés à haut risque de cancer colorectal, ce qualificatif vise aussi les sujets dont les symptômes évoquent un cancer colorectal et les sujets à risque moyen présentant un test fécal positif. Cette 2^{nde} recommandation de l'ESGE correspond au champ d'évaluation de ce rapport.

L'ESGE stipule que ces contextes exigent un examen présentant une sensibilité « très élevée¹¹⁸ » considérant à ce titre que « *la coloscopie optique ou à défaut la coloscopie virtuelle voire le lavement baryté constituent les examens de 1^{ère} intention* ». L'argumentaire de l'ESGE propose donc une éventuelle place en 3^{ème} intention pour la capsule colique. L'ESGE mentionne également que « *la sensibilité de détection des cancers par capsule colique est encore incertaine* » et conclut alors que « *des données impliquant un nombre important de patients sont nécessaires avant de pouvoir recommander l'utilisation de la capsule colique de 2^{nde} génération dans ce contexte* ».

¹¹⁵ Spécificité « moyenne » de la capsule de 1^{ère} génération : 0,85 vs 0,71 pour la capsule de 2^{nde} génération (deux études).

¹¹⁶ La capsule surestimerait les dimensions des lésions de petite taille.

¹¹⁷ Le qualificatif « morphologique » a été choisi pour traduire la dénomination « *imaging tests* » qui ciblent tant les examens d'imagerie que la capsule dans le propos de l'ESGE.

¹¹⁸ L'ESGE ne quantifie pas le niveau minimal de sensibilité qu'elle juge nécessaire à l'exploration de sujets à haut risque de cancer colorectal.

Exploration après coloscopie incomplète

Les recommandations formulées par l'ESGE sont les suivantes : « *la capsule colique est un outil faisable et sûr de visualisation de la muqueuse colorectale chez des patients faisant l'objet d'une coloscopie optique incomplète en l'absence de sténose (grade D) ; des études randomisées comparant la capsule colique avec les examens radiologiques ou avec la coloscopie optique sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la capsule colique dans ce contexte et pour mieux identifier les patients pour qui la capsule est la plus appropriée (grade D).* »

L'argumentaire de l'ESGE n'évoque aucune donnée concernant la capsule de 2nde génération et précise pour la 1^{ère} génération de capsule que des « *études préliminaires* » rapportent des résultats contradictoires, le taux d'examen complet par capsule variant de « *50 à 89 % pour un nombre limité de sujets* ».

5.5.2 Recommandations non spécifiques d'une technique d'exploration colorectale

Les recommandations de bonnes pratiques (RBP) générales¹¹⁹ identifiées par la sélection documentaire ont été réparties selon trois thématiques, à savoir¹²⁰ le dépistage de sujets à risque moyen¹²¹ de cancer colorectal (16 publications), le dépistage de sujets à risque élevé de cancer colorectal (9 publications) et le diagnostic et la prise en charge de sujets présentant un cancer colorectal (11 publications). Dans chacun des contextes médicaux abordés, les données françaises existantes ont été initialement synthétisées afin de faciliter leur mise en perspective avec les données étrangères identifiées en parallèle.

► Dépistage des sujets à risque moyen de cancer colorectal

Rappel du contexte français

Les sujets à risque moyen sont soumis en France et en date de ce rapport à un dépistage organisé mis en œuvre entre 50 et 74 ans. Ce dépistage consiste en la recherche d'un saignement occulte dans les selles suivi en cas de positivité par une coloscopie optique (Annexe 1 et Annexe 2) (7). Dans son évaluation de 2010, la HAS a proposé la possibilité de recourir en 2nde ligne à la coloscopie virtuelle en cas de comorbidité remettant en cause la balance bénéfique/risque de la coloscopie optique (6). Cette possibilité n'a pas été reprise par l'INCa, qui ne semble présenter dans ses diverses publications aucune possibilité de recours à une alternative à la coloscopie optique.

Recommandations étrangères

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié 16 RBP portant sur le dépistage des sujets à risque moyen. Ces RBP émanent :

- d'organismes professionnels (n=8) : *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (105) ; *British Society of Gastroenterology* (BSG) (106) ; consortium de l'*American Cancer Society* avec la *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (107, 108, 109) ; *American College of Physicians* (110) ; *American College of Radiology* (111) ; *Canadian Association of Gastroenterology* (112) ; *Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* (113) ; *Korean Society of Gastroenterology* (114) ;
- d'agences d'évaluation (n=8) : *International Agency for Research on Cancer* (Commission Européenne) (115) ; *Ludwig Boltzmann Institut* (116) ; *National Institute of Health* (NIH) à partir d'un travail de l'*AHRQ*¹²² (117-119) ; ministère de la santé d'une province du Canada (120) ; *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (121) ; *US Preventive Services Task Force*¹²³ (122, 123) ; *NCCN*¹²⁴ (124) ; agence d'évaluation canadienne (125).

La capsule colique n'est pas évoquée par 11 de ces 16 RBP (106, 107, 110, 111, 114, 117, 120-122, 124, 125).

Quatre RBP évoquent la capsule colique. Ces RBP sont issues de l'*ESMO*, de la *Canadian Association of Gastroenterology*, de l'*International Agency for Research on Cancer* et du *Ludwig*

¹¹⁹ Le terme « général » étant entendu au sens de publication non spécifique d'une technique d'exploration colorectale.

¹²⁰ Pour rappel, l'exploration de sujets à très haut risque de cancer colorectal est considérée comme une non indication de la capsule colique (cf. 4.1).

¹²¹ Définition des niveaux de risque de cancer colorectal, cf. Annexe 1.

¹²² "AHRQ" : *Agency for healthcare Research and Quality*.

¹²³ Cette RBP est en cours d'actualisation au moment de la rédaction de ce rapport (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/ResearchPlanFinal/colorectal-cancer-screening2> ; consultation en octobre 2014) ; il était toutefois stipulé que la capsule colique a été exclu des alternatives de dépistage devant être évaluée.

¹²⁴ "NCCN" : *National Comprehensive Cancer Network*.

Boltzmann Institut (105, 112, 115, 116). Elles qualifient la capsule colique de technologie en développement et recommandent à ce titre de ne pas l'utiliser pour le dépistage de sujets à risque moyen. La RBP européenne de l'*International Agency for Research on Cancer* stipule en outre que les performances diagnostiques de la capsule colique sont inférieures à celles de la coloscopie optique, considérant que de nouvelles études multicentriques plus larges sont nécessaires (115).

Au final, la RBP de l'*Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* se révèle être la seule publication parmi les 16 identifiées à suggérer un recours éventuel à la capsule colique (113). La recommandation formulée est associée à des réserves et indique : « *Le rôle de la capsule colique dans le dépistage du cancer colorectal n'est pas établi. Elle peut être utilisée dans les cas où une coloscopie totale n'est pas possible* » (grade B). L'argumentaire associé décrit les résultats de quelques études et précise s'appuyer et endosser le raisonnement de l'*ESGE* précédemment décrit. L'*Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* positionne de la même façon la coloscopie virtuelle mais ne discute pas les modalités de choix entre ces deux examens. Au final, capsule colique et coloscopie virtuelle ne sont pas citées dans la synthèse publiée en début de publication, la coloscopie optique et les tests fécaux immunologiques étant les seuls à être évoqués dans cette synthèse. Il convient enfin de souligner que cette publication est soumise à des limites déontologiques, l'*Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* précisant avoir obtenu un financement de deux industriels, l'un d'eux étant la société *Given Imaging*[®] et deux professionnels impliqués déclaraient également un lien d'intérêt avec ce même industriel.

► Dépistage des sujets à risque élevé de cancer colorectal

Rappel du contexte français

Fin 2013, la HAS a actualisé en concertation avec le CNP HGE le protocole de surveillance post-polypectomie¹²⁵ (Annexe 2) (8, 16). Les seuls examens de substitution à la coloscopie optique recommandés à l'issue de cette actualisation sont « *la coloscopie virtuelle ou à défaut le coloscanner à l'eau* ». La vidéo-capsule colique est évoquée mais non retenue car considérée « *en cours de validation dans le cadre strict d'un observatoire national* ». Il convient de souligner qu'aucune étude identifiée dans ce rapport et publiée après cette appréciation ne concerne le dépistage de sujets à risque élevé de cancer colorectal. Pour rappel et sur demande de la SFED, la surveillance des sujets présentant une atteinte inflammatoire étendue n'entre pas dans le champ de cette évaluation, cette surveillance n'étant pas considérée comme une indication de la capsule colique.

Recommandations étrangères

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié neuf RBP portant sur le dépistage des sujets à risque élevé, hors surveillance spécifique des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Ces RBP émanent de :

- quatre organismes professionnels : *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) (96) ; *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (108) ; *American Society of Clinical Oncology* (126) ; *British Society of Gastroenterology* (106) ;
- cinq agences d'évaluation : *NICE*¹²⁶ (127) ; ministère de la santé de deux provinces du Canada (128, 129) et ministères de la santé australien (130) et néo-zélandais (131).

La capsule colique n'est pas évoquée par huit de ces neuf RBP (96, 106, 108, 126-129, 131). Le rapport du *NICE* précise qu'en cas de coloscopie optique incomplète, il convient de réitérer cette coloscopie optique voire de faire appel à un opérateur plus expérimenté. Lors de contre-indication à la coloscopie optique, le *NICE* recommande de recourir à la coloscopie virtuelle ou à défaut au

¹²⁵ Hors contexte génétique.

¹²⁶ "NICE" : *National Institute for health and Care Excellence*.

lavement baryté. La RBP australienne est ainsi la seule publication à évoquer la capsule colique. Cette RBP la présente comme une technologie en développement et précise que sa place n'est pas établie dans la surveillance des sujets à risque élevé (130).

► Diagnostic et prise en charge du cancer colorectal

Rappel du contexte français

Lors de suspicion de cancer chez un sujet symptomatique, l'exploration colorectale implique en 1^{ère} intention la coloscopie optique. Le recours à la coloscopie virtuelle ou au coloscanner à l'eau n'est proposé qu'en 2^{nde} intention, en cas de refus ou de comorbidités cardio-respiratoires remettant en cause la balance bénéfique/risque de la coloscopie optique (Annexe 2) (2, 6, 37, 132-134).

Recommandations étrangères

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié 11 RBP portant sur le diagnostic et la prise en charge du cancer colorectal. Ces RBP émanent d'agences d'évaluation (*SIGN*¹²⁷ (135), *KCE*¹²⁸ (136), *NICE* (137), *NCCN*¹²⁹ (138, 139), ministère de la santé d'une province du Canada (129, 140) et néo-zélandais (141)) et d'organismes professionnels (*American College of Radiology* (142), *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (105, 143)).

La capsule colique n'est pas évoquée par 10 de ces 11 RBP (105, 129, 136-142) (143). Ayant actualisé ses recommandations en 2014, le *KCE* réaffirme les mêmes recommandations que celles formulées par la HAS, en proposant uniquement la coloscopie virtuelle en recours en 2^{nde} intention. Il en est de même pour le *NICE*, en 2011 et pour le *Cancer Care Ontario* en 2012 et 2014. La RBP du *SIGN* est ainsi la seule à évoquer la capsule colique. Elle considère que « *la capsule colique est une modalité nouvelle et relativement non-invasive d'exploration du côlon.* » et conclut « [qu'] il n'existe actuellement pas suffisamment d'évidence pour définir son rôle dans le diagnostic du cancer colorectal » (135).

¹²⁷ «SIGN» : *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

¹²⁸ « KCE » : centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique.

¹²⁹ «NCCN» : *National Comprehensive Cancer Network*.

5.5.3 Évaluation de la capsule colique à l'étranger : conclusions



Les revues systématiques consacrées à la capsule colique et les recommandations de bonnes pratiques portant sur tout ou partie de l'exploration colorectale ont été recherchées et analysées afin d'identifier le statut de la capsule colique établi à l'étranger.

► Revues systématiques consacrées à la capsule colique

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié huit revues systématiques d'agences sanitaires ou d'organismes professionnels spécifiquement consacrées à la capsule colique. Parmi elles, sept considèrent la capsule en cours de développement et ne recommandent pas son utilisation.

La Société européenne d'endoscopie digestive (*ESGE*) a labellisé en 2012 des recommandations rédigées à partir d'un consensus organisé par *Given Imaging*[®] et impliquant des experts en partie consultants pour cet industriel. Cette publication ne répond donc pas aux obligations de prévention de conflits d'intérêt imposées à la HAS, ni ne satisfait aux principes pourtant publiés par l'*ESGE*. Ces recommandations reposent quasi-toutes sur des opinions d'experts et sont le plus souvent associées au plus bas grade de recommandation. Elles sont donc résumées ici à titre descriptif. Dans cette publication, l'*ESGE* propose, avec réserve, un recours en 3^{ème} intention à la capsule colique lors du dépistage de sujets à risque élevé ou de sujets à risque moyen présentant un test fécal positif et chez les sujets dont les symptômes, hors sub-occlusion, évoquent un cancer colorectal (coloscopie optique : 1^{ère} intention ; coloscopie virtuelle ou coloscanner : 2^{nde} intention). Si l'*ESGE* qualifie la capsule colique de « faisable et sûre » dans un contexte de coloscopie incomplète, elle précise que des études randomisées comparant cette technique aux alternatives d'imagerie sont nécessaires. Plus largement, dans sa publication, l'*ESGE* souligne diverses limites de la capsule colique : son impact sur l'acceptabilité de dépistage n'est pas établi ; sa spécificité est en apparence limitée pour sa 2^{nde} génération, en raison d'une discordance de mesure de taille avec la coloscopie optique ; sa capacité de détection des lésions non néoplasiques ne fait pas l'objet d'étude spécifique ; sa sensibilité de détection des cancers est encore incertaine ; des données impliquant un grand nombre de sujets sont nécessaires pour la 2^{nde} génération de dispositif.

► Recommandations générales de bonnes pratiques publiées à l'étranger et consacrées à l'exploration colorectale

La recherche documentaire associée à ce rapport a identifié 33 recommandations de bonnes pratiques (RBP) publiées à l'étranger.

Dépistage des sujets à risque moyen

Sur les 16 RBP identifiées, 11 n'évoquent pas la capsule colique. Quatre RBP, publiées au cours des deux dernières années, mentionnent la capsule colique, considérant cette technique comme étant en cours de développement et ne recommandant pas son utilisation. La 16^{ème} RBP, publiée par l'*Asia Pacific Working group on Colorectal Cancer*, est ainsi la seule à suggérer avec réserve un éventuel recours à la capsule en cas de coloscopie incomplète, soulignant toutefois que « le rôle de la capsule colique n'est pas établi dans le

dépistage du cancer colorectal ». Cette publication présente certaines limites déontologiques, du fait d'un financement reçu par *Given Imaging*[®] et en raison d'un lien d'intérêt direct de deux auteurs avec ce même industriel.

Dépistage des sujets à risque élevé

Fin 2013, la HAS a actualisé en concertation avec le CNP HGE les recommandations consacrées à la surveillance post-polypectomie. Il y a été conclu que la capsule colique demeurait une technique « *en cours de validation dans le cadre strict d'un observatoire national* ». Le présent rapport n'a identifié aucune nouvelle étude publiée au-delà de cet avis et consacrée à ce contexte spécifique. En outre, la SFED a complété sa demande initiale d'un courrier clarifiant à la HAS sa position et précisant qu'elle considérait que la surveillance des sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ne constituait pas une indication actuelle de capsule.

Sur les neuf RBP étrangères identifiées, huit n'évoquent pas la capsule colique et la dernière émet le même avis que la HAS. Il n'a donc été identifié aucune RBP se prononçant en faveur de l'utilisation de la capsule colique en contexte de dépistage de sujets à risque élevé.

Diagnostic et prise en charge du cancer colorectal

Parmi les 11 RBP identifiées, 10 n'évoquent pas la capsule colique et la dernière stipule qu'il n'existe pas suffisamment de données pour en préciser le rôle dans le diagnostic du cancer colorectal.

5.6 Consultations extérieures

5.6.1 Opinions professionnelles émises par les parties prenantes consultées

Les réponses formulées par les parties prenantes sont reproduites en intégralité en Annexe 9. Cette partie synthétise les principales opinions ainsi émises.

► Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE)

Données de pratique transmises

Le CNP HGE actualise les observations françaises de l'ONECC¹³⁰ à la fin 2014 (Annexe 9) :

- 1 273 examens par capsule ont été enregistrés au cours des trois dernières années (≈ 405 en 2012, 615 en 2013 et 253 en 2014 (55, 144)) ; ces examens sont répartis de façon équilibrée entre les contextes de coloscopie incomplète, de coloscopie refusée et de coloscopie contre-indiquée ;
- les circonstances de contre-indication et de refus de coloscopie optique ayant conduit à la réalisation d'un examen par capsule colique ne sont pas connues, ces informations n'étant pas recherchées par l'ONECC ; les refus d'exploration sont perçus comme « *généralement rencontrés dans un contexte de dépistage* » ; le CNP HGE précise en outre que des enquêtes de terrain ont été effectuées sur « *des petits effectifs* » et ont mis en avant comme motifs de refus de coloscopie « *l'inquiétude vis-à-vis du résultat* », « *la perte de confiance dans le corps médical* » et la « *réalisation hors programme de dépistage d'un second test négatif* » ;
- les pratiques françaises de préparation colique avant capsule sont présentées comme hétérogènes, avec une prédominance du recours à une base de 4 litre de PEG ;
- le CNP HGE estime que le temps moyen d'une procédure de capsule colique est de 8 à 10 heures et que son temps de lecture est de 50 minutes.

Utilité clinique et intérêt diagnostique de la procédure de capsule colique

Le CNP HGE n'a pas identifié de données publiées d'efficacité qui aient été omises par la recherche bibliographique mise en œuvre par la HAS.

Commentant l'absence d'étude portant sur l'utilité clinique directe de la capsule, le CNP HGE considère que « *l'utilité directe de la coloscopie optique reste peu documentée et que celle de la coloscopie virtuelle ne l'est pas du tout malgré une antériorité et une diffusion sans rapport avec celle de la capsule colique* ». Le CNP HGE stipule en outre au sujet de l'utilité clinique indirecte que « *les données concernant la capsule de deuxième génération sont les seules valables à ce jour* ». Il considère cependant que l'absence d'analyse en sous-groupe dans les études d'utilité indirecte publiées « *ne permet pas d'apporter d'argument pour retenir l'une ou l'autre indication* », les contextes de coloscopie refusée ou contre-indiquée étant visés par ce commentaire. Le CNP HGE juge toutefois que les analyses de l'ONECC pallient ce manque.

L'ONECC précise ainsi que 27,3 % des examens de capsule recensés étaient incomplets et que 20 % étaient associés à une préparation inadéquate. Un polype dit « *significatif*¹³¹ » a été observé chez 22,2 % des sujets explorés. L'ONECC indique être le seul à avoir conduit une analyse en sous-groupe montrant que 20,1 %, 17,8 % et 25,5 % des sujets explorés étaient porteurs de ce type de lésion dans les groupes respectifs de « *coloscopie incomplète* », « *coloscopie refusée* » et « *coloscopie contre-indiquée* ». Le CNP HGE considère cette analyse en sous-groupe comme déterminante pour valider les indications de capsule colique dans les trois contextes exposés par la demande de la SFED (coloscopie incomplète, coloscopie refusée, coloscopie contre-indiquée).

¹³⁰ « ONECC » : observatoire national de l'endoscopie colique par capsule.

¹³¹ « Significatif » indiquant *a priori* > 5 mm ou > 2-3 polypes, cet élément n'étant pas précisé par le CNP HGE.

Commentant les études de performances diagnostiques, le CNP HGE estime que les résultats concernant la capsule de 2^{nde} génération « *étaient concordants en terme de sensibilité pour la détection des polypes de plus de 6 mm* » et que « *concernant la spécificité les résultats étaient plus discordants* », précisant que « *cette faible spécificité dans ces études étaient liée à une majorité de faux positifs générés par des différences d'appréciation de taille des polypes* ». Le CNP HGE fonde son propos notamment sur les résultats publiés par Rex *et al.* et non sur le rapport de la FDA (87). Le CNP HGE ne commente pas les divergences de résultats entre ces deux publications visant les mêmes sujets.

L'ONECC rapporte n'avoir connaissance d'aucun cancer omis par capsule, précisant que le « *recueil du suivi et des résultats de la coloscopie n'est pas exhaustif* » et que la corrélation entre la coloscopie optique et la capsule est actuellement manquante et sera effectuée en 2015 (*cf. infra*). Sur les 1 273 examens de capsule recensés, trois cancers ont été identifiés, soit une proportion de 2,4 cancers pour 1 000 sujets explorés en pratiques françaises. Le CNP HGE complète cette observation en précisant que dix cancers ont été observés dans les publications impliquant la capsule de 2^{nde} génération et qu'aucune omission n'a été rapportée à sa connaissance. La publication *in extenso* de Rex *et al.*, survenue au moment de cette réponse, a modifié cette situation en précisant qu'un cancer sur les quatre recensés avait été omis (63).

Sécurité et contre-indications de mise en œuvre d'une exploration par capsule colique

Le CNP HGE n'a pas connaissance de données publiées de sécurité qui aient été omises par la recherche bibliographique mise en œuvre par la HAS. Il précise qu'aucune complication de capsule colique n'a été rapportée dans le cadre de l'ONECC, ce qui le conduit à qualifier cet examen de « *particulièrement bien toléré et à très faible risque de complications* ». Le CNP HGE complète ce propos en précisant que « *le risque de rétention de la [capsule colique] est très faible, qu'il soit au niveau de l'intestin grêle ou du côlon. Il est estimé à environ 1-2 % au niveau de l'intestin grêle, mais peut varier en fonction de l'indication de l'examen* ». Le CNP HGE considère que les effets secondaires observés dans les études sont « *imputables à la préparation colique avec le problème du phosphate de sodium utilisé comme booster* ». Ce CNP insiste alors sur l'attention particulière devant être portée à l'état hydro-électrolytique des sujets explorés et à leur susceptibilité de déséquilibre en présence de comorbidités ou de traitements concomitants. Ces considérations sont présentées comme déterminantes, notamment pour le choix du mode de réalisation en ambulatoire ou en externe de la procédure de capsule colique (*cf. infra*).

Le CNP HGE souligne l'enjeu sécuritaire lié au respect des contre-indications associées à la capsule colique. Il classe alors sur avis d'experts ces contre-indications en :

- contre-indications absolues : « *sténose intestinale, adhérences, fistules intestinales, grossesse* » ;
- contre-indications relatives : « *trouble de la déglutition, dysphagie, diverticule œsophagien (Zenker), trouble sévère de la vidange gastrique, antécédent de radiothérapie pelvienne, antécédent de chirurgie majeure du grêle ou du côlon, pacemaker ou dispositif électromagnétique implantable* ».

Le CNP HGE précise que le prescripteur doit « *s'assurer auprès des patients qu'ils ne sont pas porteurs d'une sténose du tractus digestif* ». Il insiste sur l'importance des contre-indications de capsule associées aux troubles de la déglutition, ces troubles exposant à des « *risques de fausse route du dispositif dans les voies aériennes* ». Dans ce contexte, la réalisation d'une exploration par capsule serait conditionnée au largage duodénal de la capsule au moyen d'une endoscopie haute dévolue à cet objectif. Le CNP HGE ajoute en outre les situations suivantes à la liste des contre-indications recensées (avis d'experts) : « *personnes âgées de plus de 80 ans* ».

Conditions de réalisation de la capsule colique

Le CNP HGE considère que la prescription d'une capsule colique nécessite la conduite préalable de une à deux consultations auprès d'un hépato-gastroentérologue. La 1^{ère} consultation a pour objectif de vérifier la « *bonne indication de l'exploration du côlon, de l'absence de contre-indications* » et explique les modalités d'exploration, en insistant sur l'importance de la préparation colique et en présentant les « *éventuels effets secondaires* » associés à la capsule colique. Lors de cette consultation « *l'hépatogastroentérologue doit évaluer le risque que représente la coloscopie sous anesthésie générale en tenant compte des comorbidités du patient* ». En cas de refus de coloscopie optique par le patient, le CNP HGE considère que ce refus doit être renouvelé à l'occasion d'une seconde « *consultation avec un hépatogastroentérologue avant d'avoir une exploration du côlon par vidéocapsule* ».

Le CNP HGE considère que la coloscopie optique ne peut compléter une exploration initiale par capsule colique qu'après un délai de quelques jours¹³², ce qui exige de réitérer la totalité de la préparation. Cette circonstance concernerait les 2/3 des examens¹³³ par capsule recensés par l'ONECC. A l'inverse, lors de coloscopie initiale incomplète, le CNP HGE estime que la capsule pourrait être réalisée « *dans la majorité des cas dans la foulée (...) permettant de diminuer la préparation colique nécessaire pour l'examen par capsule* ». Cet avis s'appuie sur les observations issues de l'étude française de faisabilité de Pioche *et al.* (65). Le CNP HGE précise en outre que les sujets dont la coloscopie optique est jugée contre-indiquée en raison d'un risque anesthésique élevé (sujets « *âgés* », « *comorbidités rénales ou cardiaques* ») ne doivent pas se voir prescrits de phosphate de sodium comme « *boosters* », mais du PEG, soulignant toutefois qu'une étude a objectivé un taux d'échec supérieur avec ce type de *booster*.

Le CNP HGE précise que le logiciel de lecture évoqué dans les recommandations techniques antérieures de la SFED a été supplanté par une nouvelle version (RAPID 8 vs RAPID 4) (1). Cette version inclut des options de chromo-endoscopie virtuelle, de comparaison d'images, de lecture rapide ou en « *mosaïque* ». Le CNP HGE précise toutefois que ces développements ne peuvent pas faire l'objet de nouvelles recommandations, leur portée clinique n'étant pas évaluée.

Selon le CNP HGE, l'examen par capsule colique pourrait être effectué en ambulatoire ou en externe selon l'indication et les comorbidités du sujet exploré. Le mode ambulatoire serait privilégié pour les « *patients ayant des comorbidités nécessitant une surveillance le jour de l'examen* ». Ces sujets représenteraient près d'un tiers des cas et correspondraient pour l'essentiel aux sujets présentant une contre-indication à la coloscopie pour cause de comorbidité cardiorespiratoire. Le CNP HGE considère qu'une hospitalisation la veille pourrait être envisagée « *pour optimiser la tolérance et la qualité de la préparation colique, notamment pour les patients très âgés ou ayant un handicap* ». Dans les autres cas, le mode externe serait privilégié, le CNP HGE appuyant son avis sur une étude analysée dans ce rapport (n=41 (66)).

Etudes et publications en cours ou à venir

Le CNP HGE mentionne la réalisation en cours ou à venir de plusieurs études. Il s'agit ainsi :

- d'une analyse prévue en 2015 de la corrélation entre coloscopie optique et capsule à partir des observations françaises colligées par l'ONECC ;
- d'une étude française « *actuellement en cours* » et portant sur l'intérêt de la capsule en contexte de refus de coloscopie optique par un sujet dont le test *Hemoccul*[®] préalable est positif ;
- d'une étude « *en cours en Hollande pour évaluer l'intérêt d'un dépistage par capsule colique dans une population à risque moyen* ».

¹³² Délai nécessaire à l'interprétation de l'examen par capsule et à la consultation d'anesthésie.

¹³³ Contextes de coloscopie refusée ou contre-indiquée.

Indications de capsule colique considérées comme validées par le CNP HGE

Le CNP HGE considère que la capsule colique est indiquée en cas :

- d'échec de coloscopie ou de coloscopie incomplète non liée à une sténose organique colorectale ou à un défaut de préparation ;
- de contre-indication temporaire ou permanente à la coloscopie ou à l'anesthésie ;
- de refus de coloscopie par le patient, malgré les signes d'alarmes et après lui avoir expliqué les limites de la capsule colique.

Le CNP HGE considère qu'en l'absence d'études portant spécifiquement sur les contextes de coloscopie refusée ou contre-indiquée, l'intérêt de la capsule pourrait être validé dans ces contextes à partir « *d'arguments indirects de risque/efficacité* ». Le CNP HGE considère que ce sont ces arguments qui ont conduit la HAS à valider en 2010 la coloscopie virtuelle dans ces deux contextes. Les observations de l'ONECC rapportées ci-avant sont en outre présentées comme constituant « *un argument essentiel* ».

Positionnement de la capsule colique dans la stratégie diagnostique

Le CNP HGE souligne qu'aucune étude n'a comparé la capsule colique à la coloscopie virtuelle en contexte de contre-indication ou de refus de coloscopie optique. En contexte de coloscopie incomplète, la comparaison de la capsule à la coloscopie virtuelle conduite par Spada *et al.* fait l'objet de plusieurs descriptions du CNP HGE (89).

Le CNP HGE estime que « *le choix d'une méthode d'exploration colique tiendra compte de la cause de cet échec de coloscopie, de l'indication d'exploration (type de lésion colique recherchée), des contre-indications de chaque examen alternatif et des comorbidités du patient* ».

Le CNP HGE résume son avis dans un organigramme en prenant comme situations d'entrée les sujets explorés pour les motifs suivants : « *anémie ferriprive, rectorragies, douleurs abdominales, dépistage* ». Le CNP HGE envisage dans cet organigramme les contextes « d'échec ou contre-indication à la coloscopie », le contexte de refus n'y apparaissant pas :

- si l'exploration vise à « *éliminer un cancer colique ou un polype > 10 mm* », le CNP HGE considère que le choix entre une capsule colique ou une coloscopie virtuelle dépend de la disponibilité de cet examen et de la préférence du patient ;
- dans les autres circonstances et en l'absence de contre-indication de capsule, le CNP HGE privilégie en 1^{ère} intention la capsule colique à la coloscopie virtuelle.

Le contexte de coloscopie refusée est évoqué dans une autre partie de la réponse formulée par le CNP HGE. Celui-ci juge que la capsule colique constitue dans ce contexte « *l'exploration de premier choix* ». Le CNP HGE appuie principalement son jugement sur les données de l'ONECC présentées ci-avant et sur les arguments indirects de risques/efficacité que le CNP HGE estime avoir été déterminants dans l'avis favorable rendu par la HAS pour la coloscopie virtuelle en 2010.

► Conseil professionnel de radiologie française (G4)

L'activité de coloscopie virtuelle n'est pas décrite par un libellé spécifique de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Le G4 estime alors cette activité à partir du volume de vente de consommables spécifiques à cet acte. Il y aurait eu ainsi environ 25 000 examens de coloscopie virtuelle réalisés en France chaque année, ce que le G4 considère comme superposable à l'activité observée dans la plupart des pays européens. Le G4 souligne que ce volume est différent du volume d'actes de capsule colique initialement projeté dans les mêmes contextes par la demande de la SFED (100 000 actes/an, cf. 2.1). A ce titre, le G4 considère qu'il serait préférable de renforcer en France la pertinence de recours à une exploration colorectale avant d'envisager un changement du schéma actuel de prise en charge.

Le G4 mentionne deux publications concernant la coloscopie virtuelle survenues depuis son évaluation en 2010 par la HAS. Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé ayant inclus 1 610 sujets (coloscopie optique vs coloscopie virtuelle) (145) et il s'agit d'une méta-analyse portant sur la sécurité de coloscopie virtuelle et ayant inclus environ 100 000 sujets (146).

Les avantages associés à la coloscopie virtuelle par le G4 impliquent la possibilité de la réaliser dans la foulée de la coloscopie optique incomplète en bénéficiant de la même préparation, sa capacité d'identification de lésions extra-coliques et son moindre coût. Les avantages associés à la capsule colique par le G4 impliquent une vraisemblable meilleure détection des lésions planes et des petites angiodyplasies, un caractère non irradiant et l'absence de « colites » parfois induites par la phase d'insufflation associée à la coloscopie virtuelle.

Le G4 considère que la capsule colique n'apporte pas de bénéfice par rapport à la coloscopie virtuelle mais comporte plusieurs inconvénients :

- préparation « *beaucoup plus contraignante* » et jugée non « *propice à l'acceptation des patients qui refusent la coloscopie optique* » ;
- taux d'échec trop important pour une technique de 2^{nde} ligne « *censée répondre à un échec de coloscopie optique réalisée en 1^{ère} ligne* » ;
- un risque de sous-estimation de la taille des lésions pouvant exercer des conséquences sur la prise en charge des patients ;
- existence de contre-indications spécifiques et complications potentielles associées, le risque de rétention étant évoqué ;
- surcoût jugé important nécessitant la démonstration d'un « *réel bénéfice comparatif pour les patients afin de justifier une telle dépense supplémentaire* ».

Le G4 conclut en souhaitant « *en accord avec les guidelines de nos deux sociétés européennes de radiologie et d'endoscopie, et en attendant des études comparatives multicentriques plus larges intégrant une dimension médico-économique, de maintenir la recommandation d'utiliser uniquement la coloscopie virtuelle dans ces contextes* ». Les recommandations citées sont celles émises en 2015 conjointement par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* et par l'*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)* (147).

► Industriel concerné (Covidien®)

La société *Given Imaging*® a été acquise par le groupe *Covidien*® qui s'est alors chargé de la relecture du rapport provisoire et a répondu au questionnaire de la HAS (Annexe 9).

Covidien® indique que la capsule *Pillcam Colon 2*® est distribuée dans environ 50 pays. Le volume de vente observé est détaillé dans les principaux pays européens et est évalué à 100 à 500 dispositifs sur 2013 en Allemagne (n=543), en Espagne (n=270), en France (n=240), au Royaume-Uni (n=158) ou encore aux Pays-Bas (n=110). Sur la même année, près de 2 000 dispositifs ont été vendus en Italie (n=1 994) et au Japon (n=1 867). *Covidien*® précise que près de 1 000 dispositifs ont été vendus en dehors de l'Europe et du Japon.

Le système de santé japonais est décrit comme prenant en charge la procédure de capsule colique quel que soit son environnement de réalisation (montant pris en charge non précisé). En Allemagne, une prise en charge « globale » à hauteur de 1 493 € est rapportée.

Selon l'industriel, les données de matériovigilance ne font état que d'une seule déclaration d'imputabilité non réalisée sur la distribution de 25 000 dispositifs depuis 2011. La nature de cet événement n'est pas décrite.

L'industriel décrit dans sa réponse les observations faites par Spada *et al.*, dans une étude analysée précédemment dans ce rapport (89). L'étude de Rex *et al.* a fait l'objet de questions spécifiques à l'industriel, celui-ci étant directement impliqué par sa mise en œuvre et son analyse (63). Interrogé spécifiquement sur les divergences de résultats entre l'analyse de la *FDA* et celle faite par l'auteur principal, *Covidien*® stipule que ces analyses ont impliqué les mêmes données source. Les différences observées sont imputables aux critères de comparaison différents utilisés pour valider les observations de capsule colique au regard de celles obtenues par coloscopie optique. L'industriel n'a pas souhaité transmettre le protocole *in extenso* d'analyse de ces résultats à la HAS.

5.6.2 Conseils nationaux professionnels sollicités comme groupe de lecture

Un rapport provisoire a été adressé pour relecture et commentaires à la Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD), au CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD), au Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR) et au Collège de la médecine générale (CMG).

Le CMG a informé¹³⁴ la HAS de son choix de ne pas participer à cette évaluation, « *cette thématique n'étant pas prioritaire pour la médecine générale* ». Le CNP CVD n'a pas souhaité commenter ce rapport, considérant n'être qu'indirectement concerné par la prise en charge éventuelle de patients préalablement explorés par capsule colique.

La FCVD et le CNPAR ont jugé, qu'à leur connaissance, l'argumentaire provisoire reçu n'avait pas omis de données, répondait aux objectifs d'évaluation fixés et présentait une analyse cohérente, objective et précise des faits publiés (Annexe 9). La FCVD a estimé par ailleurs au sujet de la capsule que « *le type de préparation colique utilisé est un risque de complication si une chirurgie colique doit être envisagé dans un bref délai après exploration* ». La FCVD a en outre considéré que les indications envisagées dans la demande d'évaluation étaient peu explicites, stipulant en particulier ne pas comprendre « *comment la capsule peut être indiquée en cas de refus de la colo[scopie optique] alors que celle-ci deviendra une nécessité en cas d'échec de la capsule ou de résultat suspect ou positif de la capsule* ».

¹³⁴ Courriel du 8 janvier 2015.

6. Synthèse

6.1 Principaux résultats d'évaluation

6.1.1 Eléments de réponse apportés aux questions d'évaluation

L'exploration par capsule colique a fait l'objet d'une recherche clinique moins abondante que celle associée à la coloscopie virtuelle¹³⁵, qui est l'autre « alternative » à la coloscopie optique à laquelle la capsule pourrait se substituer selon la demande de la SFED. La recherche consacrée à la capsule est en effet constituée pour l'essentiel d'études d'effectif limité, souvent liées à l'industriel et se présentant comme des études pilotes ou de faisabilité. Ces éléments sont source d'incertitude.

► Question 1 : utilité clinique de la capsule colique

L'impact d'un examen par capsule sur l'évolution clinique des pathologies coliques identifiées n'est pas étudié. L'influence de la capsule sur la mortalité par cancer colorectal constitue ainsi une inconnue majeure. L'influence de la capsule sur la mise en œuvre de traitements est la seule à être décrite de façon préliminaire au travers de cinq séries de cas de faible effectif et impliquant pour l'essentiel l'ancienne génération de capsule. Dans ces études, une minorité de sujets aurait profité d'un traitement après capsule (5-15 % selon le motif d'exploration) et une proportion non négligeable de polypectomies proposées ne serait pas acceptée (25 % en moyenne dans les séries de cas analysées).

Pointant l'absence d'analyse en sous-groupe dans ces publications amalgamant des contextes différents, le CNP HGE souligne l'importance à son sens de l'analyse faite par l'ONECC qui rapporte que 18 à 25 % des sujets explorés en France présentaient un polype « significatif » quel que soit le contexte d'exploration considéré (contextes de coloscopie refusée, contre-indiquée ou incomplète).

► Question 2 : performances diagnostiques de la capsule colique

En moyenne et par étude, près de 5 % des examens par capsule colique ont fait l'objet d'un échec complet d'exploration, près de 25 % ont été associés à une préparation jugée inadéquate et près de 15 % des examens se sont révélés incomplets. Le CNP HGE précise que 27 % des examens de capsule réalisés en France sont incomplets et 20 % sont associés à une préparation inadéquate.

Les performances de la capsule de 2nde génération sont incertaines et limitées (cinq études, 1 071 sujets dont 134 porteurs d'une lésion ≥ 10 mm). Selon la méta-analyse menée par la HAS, la capsule omet en moyenne 20 % des sujets porteurs de polypes ≥ 6 mm et une même proportion de ceux présentant un polype ≥ 10 mm. Ces taux sont soumis à une variabilité importante et non maîtrisée qui peut conduire en pratique à des omissions plus nombreuses au niveau d'un centre de soins. Les défauts de préparation colique, de transit de capsule et les discordances de mesure de tailles des lésions entre capsule et coloscopie optique sont le plus souvent évoqués pour expliquer ces omissions. Les performances de capsule colique sont également liées à d'autres inconnues : la capacité de détection par cet examen des cancers, des polypes < 6 mm et des autres pathologies coliques n'a en effet pas été évaluée. Cette méconnaissance ne permet donc pas d'apprécier sur un fondement factuel, l'intérêt du recours à la capsule pour le diagnostic de symptômes coliques

¹³⁵ En 2010, la HAS a sélectionné 24 cohortes diagnostiques impliquant la coloscopie virtuelle parmi plus d'une centaine existant. Ce rapport a identifié au total 17 études de ce type impliquant la capsule colique. Si la sécurité de la coloscopie virtuelle est spécifiquement estimée auprès de plus de 100 000 sujets, celle de la capsule colique, non directement étudiée, est décrite de façon préliminaire dans la littérature au sein d'environ 2 500 examens.

évoquant un cancer et, plus largement, son intérêt pour le diagnostic de pathologies coliques non cancéreuses. Cette méconnaissance pourrait être limitante en France, aucun consensus professionnel n'ayant jusqu'alors recommandé de ne pas tenir compte des polypes < 6 mm identifiés par une « alternative » à la coloscopie optique.

L'intérêt de la capsule colique n'est comparé à celui de la coloscopie virtuelle que dans deux études d'effectif limité, ne permettant pas de conclusions définitives. A défaut et à titre exploratoire, la HAS a procédé à une comparaison indirecte semblant montrer un taux hétérogène et superposable d'omission des polypes ≥ 6 mm, la spécificité de coloscopie virtuelle pouvant être toutefois supérieure en particulier pour les lésions supra-centimétriques.

Selon les données publiées, la capsule colique conduirait ainsi, dans des proportions non négligeables et comparables, à des sujets « faux négatifs » ou « faux positifs ». Les faux négatifs seront source de perte de chance et les faux positifs pourront motiver des coloscopies optiques injustifiées source d'un sur risque et d'un surcoût. En pratique, les faux positifs seront les plus fréquents, une majorité de sujets n'étant pas porteurs de cancers ou de polypes ≥ 6 mm.

► Question 3 : sécurité de procédure d'examen par capsule colique

La sécurité de la capsule colique ne fait l'objet d'aucune publication rapportant sa surveillance spécifique. A défaut, elle peut être décrite à partir des études d'efficacité rapportant des observations de sécurité préliminaires, non standardisées et soumises à un risque de sous-estimation. Sous ces réserves, ces observations montrent que les exigences accrues de préparation colique associées à la capsule placent cette étape au cœur des enjeux de sécurité et des contre-indications de cet examen. En moyenne, 10 % des examens par capsule seraient ainsi associés à des effets indésirables imputés pour l'essentiel à la préparation colique. Si ces effets sont décrits comme résolus le plus souvent en 48 heures, un décès par insuffisance cardiaque imputée à la préparation colique a été colligé en France par le PHRC. Cet événement conduit alors à estimer la létalité associée à la capsule à 0,4 ‰, soit le double du taux associé en France à la coloscopie optique. Le taux de rétention de capsule, défini comme < 2 % par l'industriel, ne peut pas être évalué avec fiabilité dans les études publiées. Le taux de rétention nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique peut quant à lui être estimé de façon préliminaire à 2,1 ‰. Enfin, une partie des nombreuses contre-indications de capsule, liée à la prescription de phosphate de sodium, se superpose aux contre-indications associées à la conduite d'une coloscopie optique sous anesthésie générale, compliquant ainsi le positionnement potentiel de la capsule colique dans ce contexte particulier.

L'ONECC précise n'avoir enregistré aucune complication parmi les 1 273 examens de capsule colique réalisés en France depuis 2011. L'industriel précise n'avoir connaissance que d'un signalement d'effet indésirable, la nature de ce signalement n'étant pas décrite mais son imputabilité étant définie comme non établie.

► Question 4 : place recommandée de la capsule colique dans la stratégie d'exploration colorectale

La recherche documentaire menée en date de ce rapport n'a identifié aucune recommandation de bonne pratique (RBP) indépendante préconisant le recours à la capsule colique dans l'un des contextes d'exploration colorectale. Deux RBP, ne répondant pas aux contraintes déontologiques s'appliquant à la HAS car liées à l'industriel, suggèrent la possibilité de recourir à la capsule colique dans des cas particuliers et en 3^{ème} intention, c'est-à-dire à défaut de coloscopie optique ou de coloscopie virtuelle (RBP publiée par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE*).

En France, la capsule colique ne fait pas l'objet d'un consensus au sein des différentes spécialités médicales consultées par la HAS :

- le CNP HGE positionne la capsule colique de deux façons dans la stratégie d'exploration colorectale ; lors d'exploration motivée pour « *anémie ferriprive, rectorragies, douleurs abdominales, dépistage* », en contexte de coloscopie incomplète ou contre-indiquée et en cas de recherche d'un cancer colorectal ou d'un polype supra-centimétrique, le CNP HGE considère que le choix entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle doit être orienté par la disponibilité de chaque examen et par la préférence du patient ; pour les autres motifs d'exploration ou globalement, en contexte de refus de coloscopie optique, le CNP HGE considère que la capsule colique constitue une alternative de 1^{ère} intention en l'absence de contre-indication spécifique ;
- le Conseil professionnel de la radiologie française (G4) considère que la capsule colique n'est pas actuellement validée et présente de nombreuses limites d'utilisation (préparation accrue, contre-indications spécifiques, taux d'échec élevé, divergence de mesure de taille des lésions, surcoût « important ») ; le G4 considère qu'il est actuellement nécessaire de mettre en œuvre des études comparatives multicentriques plus larges intégrant une dimension médico-économique pour évaluer l'intérêt de la capsule colique ;
- les indications envisagées par la SFED pour la capsule colique n'apparaissent pas explicites à la Fédération de chirurgie viscérale et digestive ; la FCVD s'interroge en particulier sur la pertinence de la prescription d'une exploration par capsule colique en cas de refus de coloscopie optique se révélant *in fine* nécessaire en cas d'échec de capsule ou de résultat positif ou suspect ; la FCVD considère en outre que le type de préparation colique associée à la capsule colique pourrait induire un risque de complication si une chirurgie colique devait être envisagée dans un bref délai après exploration.

6.2 Conditions de réalisation de la capsule colique

► Modalités de mise en œuvre et de préparation colique

Le CNP HGE considère que la prescription d'une exploration par capsule colique relève d'une consultation spécialisée d'hépatogastroentérologie. En cas d'indication d'exploration par coloscopie optique, le CNP HGE considère que tout refus doit être formulé à l'occasion de deux consultations d'hépatogastroentérologie, la capsule colique ne pouvant être prescrite qu'à l'issue d'un refus réitéré à ces deux reprises. Selon le CNP HGE, l'examen par capsule colique pourrait être effectué en ambulatoire ou en externe, le mode ambulatoire étant potentiellement privilégié dans près d'un tiers des cas correspondant aux sujets présentant une comorbidité sévère contre-indiquant initialement la réalisation de la coloscopie optique.

La procédure de capsule colique est systématiquement associée à une **préparation colique** dont l'importance et l'intensité supérieure¹³⁶ à celle associée à la coloscopie optique sont reconnues dans la littérature et par les organismes professionnels français et étrangers. La SFED a souligné le manque d'études comparant spécifiquement l'impact des variations de protocole de préparation avant capsule. Le protocole utilisé dans les études et préconisé en 1^{er} lieu par la SFED et par l'ESGE suggère la prescription écrite et orale d'une diète liquide claire la veille de l'examen, la prescription de 4 L de PEG divisés en deux prise la veille et le jour d'examen et la prescription en 1^{ère} intention de « boosters » de phosphate de sodium durant l'examen. Le CNP HGE précise que ce type de boosters est le plus souvent contre-indiqué en contexte de coloscopie contre-indiquée en raison d'un risque anesthésique jugé « élevé ». Seuls des boosters de PEG pourraient être prescrits mais seraient associés à un taux accru d'échec partiel d'exploration par capsule. Compte tenu du temps d'examen et d'interprétation d'une exploration par capsule, le CNP HGE précise qu'une préparation colique doit être le plus souvent réitérée en totalité lorsqu'une coloscopie optique doit compléter une exploration préalable par capsule colique (contextes de coloscopie refusée ou contre-indiquée représentant les 2/3 de l'activité de capsule observée en France).

► Contre-indications de capsule identifiées dans la littérature

Les contre-indications de capsule colique sont nombreuses et formulées de façon générale par l'industriel concerné, par les sociétés française et européenne d'endoscopie digestive (SFED & ESGE), par le CNP HGE et par les RCP¹³⁷ des principes actifs de la préparation associée à cet examen. De façon non exhaustive, les principales contre-indications ainsi identifiées sont :

- **pathologies digestives** : « patient présentant une obstruction, fistule ou sténose gastro-intestinale connue ou suspectée cliniquement ou par des tests préalables » ; « patient dysphagique ou présentant tout désordre de la déglutition » ; « maladie inflammatoire chronique intestinale » ; « mégacolon » ; « antécédent d'intervention chirurgicale abdominale ou gastro-intestinale majeure » ; « diverticule œsophagien (Zenker) » ; « trouble sévère de la vidange gastrique » ; « antécédent de radiothérapie pelvienne » ;
- **pathologies exposant à un risque de déséquilibre hydro-électrolytique** : « insuffisance rénale » ; « cardiopathie sévère » ; « personnes en hypovolémie ou prenant des médicaments pouvant occasionner une hypo-perfusion rénale comme les diurétiques et les [IEC] » ;
- **autres** : « patient ayant un pacemaker ou tout autre dispositif électromécanique implantable » ; « grossesse » ; « âge inférieur à 18 ans » ; « personnes âgées de plus de 80 ans ».

En pratique, il conviendra, avant toute prescription d'une exploration par capsule colique, de se référer aux nombreuses précautions d'emploi et contre-indications détaillées par l'industriel et par les RCP des principes actifs utilisés à des fins de préparation colique. La FDA rappelle en outre, qu'une exploration radiographique est potentiellement requise en cas de nécessité d'exploration IRM chez un sujet dont l'excrétion préalable de la capsule colique n'est pas certaine.

¹³⁶ L'impossibilité de lavage, aspiration durant l'examen par capsule contraint à accroître l'importance de la préparation.

¹³⁷ RCP : résumé des caractéristiques du produit.

► Prérequis concernant l'opérateur de la capsule colique

La SFED considère que l'opérateur de capsule colique est « *un médecin qualifié en hépatogastroentérologie* », « *pratiquant l'endoscopie digestive (niveau 1)* » avec « *une expérience en vidéo-coloscopie correspondant à la réalisation d'au moins 100-150 examens* », « *la connaissance de la sémiologie endoscopique des différentes lésions observables* » étant requise. La SFED souligne en outre la nécessité d'acquisition de compétences spécifiques à la capsule colique portant sur les modalités de préparation et de propulsion de la capsule, sur « *la technique de lecture spécifique et différente de la capsule du grêle* », sur « *une sémiologie colique spécifique* », sur « *une connaissance des indications valides à défaut d'être précisément validées* » et sur « *la maîtrise pratique de l'outil de lecture informatique* ». La SFED précise qu'elle est impliquée dans la mise en œuvre concrète de ces formations spécifiques.

► Implications pour la recherche clinique

L'impact de plusieurs conditions de réalisation de la capsule colique ne peut pas être précisé dans ce rapport par manque de données ou du fait de leur hétérogénéité de prise en compte dans les études réalisées. Ces conditions, compte tenu de leur importance, pourraient faire l'objet d'une recherche clinique spécifique afin de pouvoir répondre aux questions suivantes :

- **La réalisation en externe des examens par capsule colique modifie-t-elle le taux de succès technique ?** Les publications réalisées semblent minoritairement avoir eu recours à une procédure en externe (tous les sujets explorés dans le PHRC publié ont été hospitalisés) ; une moindre observance des prises de « boosters » en externe, par absence d'encadrement médical, pourrait compromettre le transit de capsule donc le taux d'exploration complète ;
- **Quelles modalités précises de lecture d'examens par capsule doivent être utilisées en pratique** (double ou triple lecture, vitesse de défilement, influence du mode de lecture utilisé...) ?
- **Une correction systématique doit-elle ou non être appliquée aux mesures de lésions obtenues à partir des examens par capsule colique ?** Les discordances de mesure commentées dans la littérature entre capsule et coloscopie optique peuvent influencer les estimations des performances diagnostiques publiées, leur sens médical et leur applicabilité ; elles peuvent en outre remettre en cause les possibilités d'utilisation en pratique de la capsule dans des circonstances comme celle de la surveillance des sujets à risque élevé où les consensus en France sont structurés en fonction de la taille des lésions mesurées en coloscopie optique ;
- **Quelle expérience minimale l'opérateur de capsule colique doit-il avoir avec cet examen pour pouvoir les interpréter seul ?** Contrairement à la coloscopie virtuelle, cet élément n'est pas précisé dans les études publiées ; une étude préliminaire française semble montrer la nécessité d'une expérience spécifique de lecture d'examens par capsule colique, y compris pour des opérateurs ayant une expérience antérieure d'exploration de l'intestin grêle par capsule (148).

Deux questionnements médicaux semblent en outre devoir être précisés :

- **Quel algorithme les études cliniques doivent-elles utiliser pour comparer les lésions suspectées par capsule colique à celles identifiées par la coloscopie optique de validation ?** L'enjeu principal de cette clarification est de préciser le sens médical de l'information obtenue au décours d'un examen par capsule colique ; en pratique, la capsule doit-elle en effet uniquement préciser si le sujet est suspecté être porteur d'une lésion cible ? Ou doit-elle aussi orienter l'endoscopiste en lui fournissant des informations de localisation, de nombre et de morphologie attendues de lésions afin de renforcer « l'interaction » entre ces deux examens ? L'enjeu principal de cet algorithme est en outre de préciser la proportion de sujets « suspects » devant être adressés à la coloscopie optique (tous les sujets vs uniquement ceux suspects d'être porteurs d'une lésion ≥ 6 mm par la capsule colique).
- **Quelle est l'acceptabilité de la capsule colique en pratique ?** L'ampleur particulière de la préparation associée à la capsule est présentée comme un frein potentiel à sa diffusion que ce soit par contre-indication médicale ou par refus du patient ; l'acceptabilité de la capsule est ainsi soumise à des spécificités dont les conséquences pratiques doivent être appréhendées.

7. Conclusions

7.1 Principaux faits publiés et opinions professionnelles objectivées

7.1.1 Observations générales

La littérature analysée et les professionnels interrogés soulignent que la coloscopie optique reste l'examen de référence et de 1^{ère} intention dans la plupart des contextes d'exploration colorectale. Les circonstances de prescription de capsule proposées par la SFED ne remettent pas en cause ce statut de la coloscopie optique (coloscopie refusée, contre-indiquée ou incomplète).

► Les spécificités du contexte médical dans lequel doit s'insérer la capsule colique exigent un niveau élevé de connaissance de l'efficacité/sécurité de cet examen

- La population cible de la capsule colique est importante (le CNPHGE l'estime à 20 000 actes par an).
- Les limites de la coloscopie optique sont établies¹³⁸ mais ont une amplitude limitée ; par ailleurs, l'utilité clinique de la coloscopie optique, décrite en 1^{er} lieu au travers d'une réduction de la mortalité par cancer colorectal, fait l'objet d'études de forts effectifs et de suivis au long cours (> 450 000 sujets ; 12-30 ans de suivi) (7, 149, 150).
- La littérature analysée et les observations de pratique française se concentrent sur les capacités d'identification des polypes colorectaux par capsule colique ; l'intérêt de la capsule colique ne peut donc être évalué que dans ce contexte, pour lequel il n'est pas fait état d'un besoin médical non couvert en pratiques françaises ; diverses alternatives à la coloscopie optique sont en effet validées depuis 2004 en France et font l'objet d'une accumulation de connaissances de pratique et d'études à l'origine de consensus professionnels répétés, français et internationaux (coloscopie virtuelle, coloscanner à l'eau, rectosigmoïdoscopie,...).

► Atouts distinctifs de la capsule colique

- La capsule colique ne nécessite pas d'anesthésie générale (≠ coloscopie optique).
- La capsule n'est pas irradiante et ne nécessite pas d'insufflation (≠ coloscopie virtuelle).
- Le CNPHGE considère que les 2/3 des examens par capsule pourraient être réalisés en externe (≠ coloscopie optique ; dans les études, les examens par capsule ont été pour l'essentiel conduits en ambulatoire).
- La capsule colique est un dispositif à usage unique, sans risque d'infection nosocomiale (≠ coloscopie optique) ; la SFED¹³⁹ estime ce risque à 1 pour 2 millions d'endoscopies digestives réalisées en France (≈ 2 ans d'activité).
- Le CNP HGE indique qu'en pratiques françaises les examens par capsule colique ont permis d'identifier un polype significatif chez 18 à 25 % des sujets explorés.

► Inconvénients distinctifs de la capsule colique

- La préparation colique associée à la capsule est en moyenne par étude et en volume 1,5 fois supérieure à celle associée aux coloscopies optique et virtuelle ; contrairement aux coloscopies optiques et virtuelles pour qui la préparation a pour objectif de prévenir la persistance de résidus fécaux, cette préparation doit en plus assurer la progression de la capsule une fois ingérée ; cette contrainte conduit alors les études à associer une dose pleine de PEG fractionnée avant ingestion de capsule à 1 à 2 « boosters » de phosphate ou picosulfate de sodium, ingérés sur quelques heures après s'être assuré du franchissement du pylore par la capsule ; cette contrainte de capsule est associée à des enjeux de sécurité, de contre-indications nombreuses (communes aux contre-indications de coloscopie sous anesthésie générale) et à des enjeux d'acceptabilité.

¹³⁸ Omission de lésions, caractère incomplet, complications,...

¹³⁹ http://www.sfed.org/sites/sfed.prod/files/documents_sfed/files/mediatheque/communiqupresse_110613.pdf

- ▶ La quantité d'images analysables à l'issue d'un examen dépend entièrement du transit colique de la capsule ; il existe à ce sujet une forte variabilité interindividuelle de réponse à des protocoles de préparation superposables (durée variable d'enregistrement colique, examen incomplet) ; il s'agit là d'une susceptibilité technique spécifique de la capsule (≠ coloscopies optique et virtuelle).
- ▶ L'aspiration et le lavage colique ne sont pas possibles durant l'examen par capsule, rendant cet examen plus susceptible à la qualité de préparation (≠ coloscopie optique ; = coloscopie virtuelle) ; en France, 27 % des explorations par capsule sont associées à une préparation inadéquate.
- ▶ La capsule colique est associée à des taux élevés d'échecs techniques (≠ coloscopie virtuelle) : 5 % des examens font ainsi l'objet d'un échec complet et 15-20 % sont incomplets (taux moyens par étude et observations de la SFED).
- ▶ Une biopsie endoscopique secondaire est nécessaire en cas de lésion cible suspectée par capsule colique (≠ coloscopie optique ; = coloscopie virtuelle) ; cette nécessité augmente les risques et les coûts de prise en charge (double exploration).
- ▶ La capsule colique pourrait être liée à plusieurs facteurs de complexification de prise en charge : nombreuses contre-indications reconnues et pour certaines spécifiques ; surveillance renforcée en ambulatoire sous-tendue dans près de 1/3 des cas par la préparation colique accrue associée (contexte de contre-indication de coloscopie optique) ; prescription considérée comme du ressort du gastro-entérologue ; durée d'examen plus longue (8-10 h vs < 1h, ≠ coloscopies optique et virtuelle) ; durée d'interprétation également augmentée (45-60 minutes, ≠ coloscopies optique et virtuelle) ; au final, augmentation globale du temps soignant exigé (≈ 2 heures selon la SFED) ; contrainte de réitérer dans au moins les 2/3 des cas la totalité de la préparation en cas de coloscopie optique nécessaire (≠ coloscopie virtuelle).
- ▶ La localisation des lésions est perçue comme complexe¹⁴⁰ et moins précise qu'en coloscopie virtuelle ; cette limite pourrait expliquer que la quasi-totalité des études n'ont pas validé les capacités de localisation des lésions suspectées par capsule colique (≠ coloscopie virtuelle).
- ▶ La capsule colique ne permet pas d'exploration extra-digestive concomitante (≠ coloscopie virtuelle) ; en 2010, la HAS a estimé que 5-35 % des examens de coloscopie virtuelle rapportaient ce type d'observation (cancers extra-coliques : 1,7 %) ; l'impact de ces observations sur la prise en charge des sujets n'avait toutefois pas pu être formalisé.

▶ Incertitudes associées à la capsule colique

- ▶ Les consultations professionnelles conduites par la HAS ont constaté l'existence de divergences d'opinion concernant la légitimité médico-économique d'intégration de la capsule colique dans les stratégies actuelles d'exploration colorectale ; cette situation diffère du consensus professionnel que la HAS avait objectivé en 2010 lors de son évaluation de la coloscopie virtuelle.
- ▶ La capsule de 2^{ème} génération *Pillcam Colon 2[®]*, seul dispositif désormais distribué en France, fait l'objet d'un nombre limité d'études diagnostiques (cinq études, 1 071 sujets, 134 sujets porteurs d'une lésion supra centimétrique) ; en moyenne, cet examen conduirait à omettre 20 % des sujets porteurs d'un polype ≥ 6 mm et 20 % de ceux porteurs d'un polype ≥ 10 mm ; 25 % des sujets sains seraient en moyenne adressés à tort en coloscopie optique si un seuil de « ≥ 6 mm » est utilisé en pratique ; ces estimations sont associées à une hétérogénéité importante et inexpliquée qui peut être à l'origine de performances variables en pratique.
- ▶ Les capacités de détection des polypes < 6 mm ne sont pas estimées pour la capsule colique de 2^{nde} génération (≠ coloscopie virtuelle) ; il n'existe pas en France et en date de ce rapport de consensus professionnel affirmant la possibilité de ne pas tenir compte de ce type de lésion.
- ▶ Les capacités de détection des cancers par capsule colique ne sont pas connues, par manque de cas objectivés (dix cancers recensés avec la capsule de 2^{nde} génération ; un cancer sur quatre omis dans l'étude de Rex *et al.* ; ≠ coloscopie virtuelle).
- ▶ Les capacités de visualisation directe de la muqueuse colorectale pourraient permettre à la capsule une meilleure identification des lésions planes que pour la coloscopie virtuelle ; les

¹⁴⁰ Observation émise par la SFED dans sa demande d'évaluation.

observations tout récemment publiées à ce sujet sont toutefois préliminaires et contradictoires (Spada *et al.*, 2015 ; Rex *et al.*, 2015).

- La sécurité de capsule colique fait l'objet d'appréciations préliminaires exposées à un risque de sous-estimation ; les données recensées font état de complications graves dont la fréquence paraît rare et incertaine ; ces complications sont en premier lieu le fait de la préparation colique (létalité : 0,4 ‰ ; IC 95 % : 0,009-2 ‰) ou en moindre mesure du dispositif (rétention nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique : 2,1 ‰ (IC 95 % : 0,8-5 ‰)) ; ces observations ne corroborent pas la moindre invasivité attribuée à la capsule colique (létalité superposable à celle de la coloscopie optique évaluée plus largement en contexte diagnostique et thérapeutique) ; ces observations sont également moins nombreuses que pour la coloscopie virtuelle ($\approx 2\,500$ vs $> 100\,000$ sujets).
- Les études rapportent une observance inconstante de la polypectomie endoscopique préconisée à l'issue d'une exploration par capsule colique (25-30 % des polypectomies proposées non réalisées en moyenne).
- L'acceptabilité de la capsule colique n'est pas établie, en particulier en cas de refus de coloscopie optique et en pratiques françaises.
- Les observations d'efficacité/sécurité consacrées à la capsule colique ne concernent que des sujets adultes.

► Comparaison à la coloscopie virtuelle

- Le positionnement de la capsule colique impose de la comparer à la coloscopie virtuelle, qui est déjà validée en France comme à l'étranger comme principale alternative à la coloscopie optique ; les données de comparaison directe publiées sont toutefois limitées à deux études de faible effectif, ne permettant aucune conclusion définitive, selon les conclusions mêmes des auteurs ; le CNP HGE souligne en outre qu'il n'existe pas d'étude spécifique comparant la capsule colique à la coloscopie virtuelle en contexte de coloscopie refusée ou contre-indiquée.
- En cette absence, les comparaisons indirectes et globales que la HAS peut réaliser à titre exploratoire ne paraissent pas favorables à la capsule (Tableau 9) ; les taux d'échecs partiels ou complets, la proportion de résultats faux positifs et d'effets indésirables de gravité variable pourraient être en effet plus fréquents après capsule colique ; si ces éléments n'octroient aucune conclusion définitive, ils renforcent la nécessité d'études comparatives directes et spécifiques ; cette appréciation est également celle de l'*ESGE*.

► L'évaluation de la capsule colique s'inscrit dans un contexte mouvant de dépistage du cancer colorectal

- Le dépistage organisé des sujets à risque moyen a évolué en 2015 avec le remplacement du test *Hemoccult*® par un test immunologique.
- Une redéfinition du niveau de risque élevé de cancer colorectal est prévue par les professionnels (151).

Tableau 9. Estimations moyennes d'efficacité/sécurité établies par ce rapport et par celui consacré en 2010 à la coloscopie virtuelle.

	CAPSULE « PILLCAM COLON 2® »		COLOSCOPIE VIRTUELLE	
	<i>estimations moyennes</i>	<i>source</i>	<i>estimations moyennes</i>	<i>source</i>
EFFICACITÉ TECHNIQUE				
<i>échecs complets</i>	4,5 % (0-13 %)	HAS, 2016	0,50 %	HAS, 2010
<i>examens incomplets</i>	15 % (5-36 %)	HAS, 2016	0,80 %	HAS, 2010
<i>% préparations jugées "inadéquates"</i>	25 % (10-55 %)	HAS, 2016	Nr	-
<i>durée de lecture (min)</i>	62,8 ± 30,8*	HAS, 2016	18,5 ± 7,3*	HAS, 2015
EFFICACITÉ DIAGNOSTIQUE				
Polypes ≥ 6 mm				
<i>sensibilité "per patient"</i>	0,78 (0,69-0,86)	HAS, 2016	0,80 (0,74-0,86)	HAS, 2010
<i>spécificité "per patient"</i>	0,74 (0,65-0,81)	HAS, 2016	0,86 (0,80-0,91)	HAS, 2010
Cancers colorectaux				
<i>sensibilité</i>	?	-	93-96 %	SIGGAR Trial, ESGE 2015
SÉCURITÉ				
<i>taux de létalité</i>	0,4 ‰ (0,009-2 ‰ ; n=2 779)	HAS, 2016	0 cas publié (n=110 828)	HAS, 2010
<i>% prise en charge chirurgicale (ou endoscopique)</i>	2,1 ‰ (0,8-5 ‰)	HAS, 2016	0,13 ‰ (0-0,34 ‰)	HAS, 2010
<i>taux de perforation</i>	-	-	0,3 ‰ (0-0,6 ‰)	HAS, 2010 ; ESGE 2014
<i>taux de rétention</i>	< 2 %	Given Imaging®	-	-

« nr » : non renseigné / « * » : estimations émanant de la seule étude comparative directe identifiée par ce rapport (85) / « SIGGAR Trial » : (145) / « ESGE 2015 » : (147) / « HAS 2016 » : désigne les estimations présentées dans ce rapport / « HAS 2010 » : rapport HAS consacré à la coloscopie virtuelle (6).

7.1.2 Observations spécifiques du contexte d'exploration

► Dépistage du cancer colorectal

- Les professionnels consultés considèrent que la capsule colique ne répond pas aux exigences d'un test de 1^{ère} ligne du dépistage organisé des sujets à risque moyen de cancer colorectal, un surcoût étant notamment unanimement associé à cette modalité d'exploration.
- Les contextes de refus et de contre-indications de coloscopie optique chez un sujet à risque moyen présentant un test de saignement occulte positif constituent une frange minoritaire d'activité en France¹⁴¹ (152) ; les nombreuses contre-indications spécifiques de la capsule (en partie communes à celles pouvant conduire à discuter la balance bénéfique/risque d'une coloscopie optique réalisée sous anesthésie générale), les méconnaissances entourant ces contextes (causes de refus ?), les directives en vigueur de dépistage (exclusion (153) des sujets refusant explicitement la coloscopie optique, cette clause ayant conduit la HAS à ne pas valider la coloscopie virtuelle dans ce contexte), les interrogations concernant la sécurité de capsule, la comparaison indirecte exploratoire à la coloscopie virtuelle non favorable (Tableau 9), les inconnues de performances diagnostiques (capacité inconnue d'identification des cancers colorectaux par capsule colique) sont source d'incertitudes importantes.
- Fin 2013, la HAS a considéré, en accord avec le CNP HGE, qu'il n'existait pas suffisamment de données pour recommander le recours à la capsule colique dans le cadre du dépistage de sujets à risque élevé¹⁴² (16) ; l'actualisation permise par ce rapport n'a identifié aucune nouvelle étude clinique portant spécifiquement sur ce sujet.
- La SFED a considéré dans sa demande, que la surveillance des sujets présentant des formes évoluées de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ne constituait pas une indication de capsule colique.
- Les spécificités lésionnelles et de prise en charge des sujets à risques très élevé de cancer colorectal ne sont pas considérées comme favorables à leur dépistage par capsule colique, ces sujets particuliers étant exclus des publications identifiées.

► Diagnostic de pathologies coliques

- Ce rapport n'a identifié aucune estimation¹⁴³ des capacités d'identification par capsule colique de lésions autres que les polypes colorectaux, l'ESGE ayant émis la même observation ; les capacités d'identification des cancers colorectaux par la capsule de 2^{nde} génération sont en particulier inconnues ; la HAS ne peut donc pas s'appuyer sur des faits validés pour évaluer l'intérêt de la capsule en contexte d'exploration de symptômes évoquant en 1^{er} lieu un cancer colorectal.
- A la demande de la SFED, la HAS n'a pas évalué l'intérêt de la capsule dans la prise en charge diagnostique des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).
- Les sujets explorés pour cause d'hémorragie basse ne sont que ponctuellement inclus dans les études (≈ 3 %) et ils ne font l'objet d'aucun résultat spécifique ; il n'est donc pas possible de répondre à la demande expresse de la SFED qui souhaitait que soit précisé l'intérêt de la capsule colique en contexte d'hémorragie digestive basse aiguë, abondante et inexplicée.
- La HAS n'a pas identifié de recommandations de bonnes pratiques (RBP) indépendantes ayant préconisé un recours éventuel à la capsule colique dans ce contexte de diagnostic de symptômes coliques ; les RBP en vigueur d'agences comme le NICE, le SIGN ou encore le KCE soit ne l'évoquent pas, soit n'y sont pas favorables.

¹⁴¹ L'InVS précise que 1,2 % des sujets ayant un test *Hemoccult*[®] positif ont réalisé une exploration colique autre que la coloscopie optique ; l'activité de coloscopie optique consacrée au dépistage des sujets à risque moyen représenterait 4-5 % de l'activité globale observée en France.

¹⁴² Surveillance post-polypectomie ; sur demande expresse de la SFED, la surveillance des MICI est hors champ de ce rapport.

¹⁴³ Cette absence s'explique en 1^{er} lieu par le recrutement réalisé par les études publiées : les sujets inclus pour explorer des symptômes coliques ne sont que minoritaires (≈ 10 %) et ont été amalgamés dans ces études avec des sujets explorés à des fins de dépistage de lésions cancéreuses.

7.2 Balance bénéfique/risque de la capsule colique

Les études publiées en date de ce rapport et commentées par les professionnels portent exclusivement sur les capacités d'identification des polypes colorectaux par capsule colique. La HAS n'est donc pas en mesure d'estimer la balance bénéfique/risque d'une exploration par capsule colique visant à diagnostiquer toute autre pathologie colorectale. Les détails des estimations mentionnées ci-dessous sont présentés en Annexe 10.

L'absence d'étude portant sur l'utilité clinique directe de capsule colique (influence sur la mortalité par cancer colorectal) impose de décrire son bénéfice au travers du taux de cancers détectés en pratiques françaises. Cette approximation est toutefois discutable, notamment parce qu'elle ne peut pas être assimilée à une proportion de décès évités qui est la seule proportion pouvant être confrontée avec sens au taux de décès potentiellement induits par la procédure de capsule. Cette réserve majeure pourrait être perçue comme insurmontable, cette orientation venant alors à considérer comme impossible d'estimer la balance bénéfique/risque d'un examen diagnostique en l'absence d'étude évaluant son utilité clinique directe. Cette lecture est vraisemblablement la plus conservatrice mais elle est aussi la moins soumise à controverse.

Sous ces réserves principales et à titre exploratoire, la HAS peut analyser plusieurs autres lectures moins conservatrices des résultats actuellement disponibles, afin d'apprécier la stabilité des conclusions pouvant en être tirées. Une **première lecture** possible peut alors mettre en balance le taux de cancers objectivés par capsule en pratiques françaises (0,5-6,8 ‰) avec le taux de létalité estimée à partir des études d'efficacité publiées (0,009-2 ‰) ou avec le taux d'événement indésirable grave mais rare pouvant être estimé à partir des données de pratique française (0-2,4 ‰). Une **seconde lecture** possible des données disponibles peut conduire à confronter les bénéfices estimés en termes de cancers détectés et prévenus (1,3 à 13,8 ‰ en associant les bornes des intervalles de confiance correspondants, calculs détaillés en Annexe 10) et les risques estimés en termes de décès et de rétentions nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique (0,8-7 ‰ en associant également les bornes des intervalles de confiance correspondants). Quelle que soit la lecture privilégiée, il convient ainsi d'observer, que le bénéfice potentiel principal de capsule colique pourrait excéder les risques associés à cette modalité d'exploration. Cependant, la large superposition des intervalles de confiance ne permet d'émettre aucune conclusion définitive à ce stade de développement de cette technique.

Il n'existe enfin pas de comparaison directe des balances bénéfique/risque de capsule colique et de coloscopie virtuelle. A défaut, la comparaison exploratoire indirecte pouvant être réalisée à chaque étage (bénéfices, risques) pourrait être défavorable à la capsule colique (*cf. supra* & Annexe 10). Aucun décès n'est en particulier attribué à la coloscopie virtuelle, avec une expérience sécuritaire supérieure en termes d'effectifs surveillés.

Les données préliminaires disponibles en date de ce rapport, qu'elle qu'en soit leur lecture, ne démontrent pas l'existence d'une balance bénéfique/risque favorable de la capsule colique. Les bénéfices en termes de cancers détectés se révèlent rares en pratiques françaises de capsule colique. Les risques de décès, non par le dispositif lui-même mais par la préparation spécifique qui lui est associée, sont exceptionnels mais non nuls, cette observation illustrant au final les risques prévus par les RCP des principes actifs spécifiquement associés à la préparation de capsule colique. L'étroitesse des bénéfices fait au final écho à celle des risques encourus. Il s'agit là d'un élément particulier de complexité d'évaluation. Cette spécificité contextuelle exige la conduite d'études complémentaires sur des effectifs importants pour lever l'incertitude constatée à ce stade de développement de cette modalité d'exploration colorectale.

7.3 Conclusion générale



La HAS considère que la capsule colique constitue une modalité d'exploration pouvant être réalisée chez un sujet adulte pour la recherche de polypes et de cancers dans un contexte de coloscopie incomplète non imputable à un défaut de préparation colique ou à une sténose digestive (hors maladie inflammatoire chronique intestinale). Les données de pratiques françaises et estimation de population cible transmises par les professionnels durant cette évaluation conduisent à considérer que cette indication pourrait impliquer au plus un volume annuel d'environ 6500 actes de capsule colique.

La coloscopie virtuelle est également validée et réalisée en pratique dans cette même indication depuis 2004. Les données disponibles en date de ce rapport ne permettent toutefois pas d'établir de hiérarchie éventuelle de recours entre la coloscopie virtuelle et la capsule colique. Leur positionnement respectif ne pourra être établi qu'à partir d'études médico-économiques impliquant une comparaison directe de ces 2 examens. Dans cette attente, le choix devant être émis en pratique relèvera d'une décision médicale partagée impliquant une présentation aux patients des atouts, limites et incertitudes associées à chacune de ces modalités d'exploration colorectale.

La prescription de capsule colique doit respecter les nombreuses contre-indications et précautions d'emploi associées à cette technique (circonstances détaillées dans le rapport de la HAS). La HAS a en outre recensé plusieurs conditions de réalisation de la capsule colique devant faire l'objet de recherches spécifiques et de consensus professionnels explicites. Le protocole de préparation colorectale doit en particulier faire l'objet d'études visant à améliorer le taux de succès technique de la capsule colique.

Annexes

Annexe 1	<i>Mémento des pathologies coliques cibles de l'évaluation HAS</i>	112
Annexe 2	<i>Synthèse des recommandations françaises de bonnes pratiques d'exploration colorectale</i>	115
Annexe 3	<i>Protocole de préparation avant capsule colique préconisée par la Société française d'endoscopie digestive (SFED)</i>	118
Annexe 4	<i>Difficultés méthodologiques particulières d'évaluation des performances diagnostiques de la capsule colique en contexte de coloscopie optique incomplète</i>	119
Annexe 5	<i>Protocole de recherche documentaire</i>	121
Annexe 6	<i>Evaluation détaillée des risques de biais associés aux études de performances diagnostiques de la capsule colique (QUADAS 2)</i>	124
Annexe 7	<i>Evaluation détaillée de l'applicabilité des études de performances diagnostiques de la capsule colique (QUADAS 2)</i>	130
Annexe 8	<i>Protocole de méta-analyse</i>	148
Annexe 9	<i>Opinions émises par les parties prenantes et commentaires adressés par le groupe de lecture</i>	152
Annexe 10	<i>Estimation de la balance bénéfique/risque de la capsule colique</i>	186

Annexe 1. Mémento des pathologies coliques cibles de l'évaluation HAS

Cette partie présente une synthèse ciblée des prérequis médicaux nécessaires à la compréhension de ce rapport. Seuls les principaux caractères épidémiocliniques des pathologies coliques concernées par cette évaluation y sont ainsi présentés.

► Le cancer colorectal et ses précurseurs potentiels

Données épidémiologiques

La France fait partie des pays associés à un risque élevé de cancer colorectal : ce cancer se situe en effet, tous sexes confondus, au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents (154). Le risque d'être atteint d'un cancer colorectal avant 74 ans est estimé à 4,1-4,6 % chez l'homme et à 2,6-2,7 % chez la femme (11). En 2012, environ 42 150 nouveaux cas ont été observés en France, le nombre de décès spécifiques survenus sur cette même année étant estimé à 17 700 (11). Les cas surviennent quasi-exclusivement chez des personnes âgées de 50 ans et plus (âge médian au diagnostic : homme, 71 ans ; femme, 75 ans). La survie globale, tous stades confondus, est estimée à 79 % à un an et à 56 % à cinq ans (11). Environ 25 % des patients ont un cancer colorectal métastasé au moment du diagnostic : ces sujets sont associés à un taux de survie à cinq ans de 11 % (7).

Histoire naturelle

Près de 95 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. On estime qu'environ 60 à 80 % d'entre eux se développent à partir de lésions initialement bénignes dites adénomateuses (7, 155). Ces lésions, variablement saillantes, sont plus ou moins aisées à diagnostiquer (Figure 18). Les lésions les plus saillantes sont qualifiées de « polypes », l'INCa estimant que 70 % des polypes sont adénomateux. La transformation maligne des adénomes prendrait en moyenne entre 10 et 15 ans et ne concernerait qu'une très faible minorité d'entre eux (3 ‰ selon l'INCa (155)).

La prévalence des polypes de tout type est élevée et croît avec l'âge du sujet. La prévalence des adénomes augmenterait à partir de 30-40 ans pour atteindre 30 % à 65 ans (156). Celle des polypes bénins hyperplasiques suit la même tendance et serait de 20-30 % à 50 ans (156).

Programmes de dépistage en vigueur

Les sujets sont classés en France selon trois niveaux de risque de cancer colorectal, chacun faisant l'objet d'un protocole adapté de dépistage dont la cible principale est la détection de stades très précoces de cancer, ces stades étant associés aux taux de survie les plus élevés (156, 157). Ces trois niveaux de risque correspondent respectivement aux cancers parfois qualifiés de sporadiques, familiaux et génétiques. Ces trois niveaux de dépistage sont :

- **Les sujets à risque moyen (17 millions de personnes) : ≈ 80 % des cancers observés**
 - ▶ Définition : sujets sans antécédent personnel ou familial, d'adénome ou de cancer colorectal.
 - ▶ Surveillance préconisée :
 - réalisation tous les deux ans entre 50 et 74 ans d'un test de saignement occulte dans les selles (test de 1^{ère} ligne, OC SENSOR), suivi, en cas de positivité, d'une coloscopie optique (test de 2^{nde} ligne) ;
 - les études réalisées ont estimé qu'un tel dépistage permettait de réduire d'environ 15 % la mortalité par cancer colorectal parmi les sujets participants (sous réserve d'un taux de participation compris entre 50 et 60 % et d'un taux de réalisation de la coloscopie optique de 85 à 90 % en cas de test de saignement occulte positif) ;
 - ▶ Résultats observés en pratique française :
 - le taux de participation est inférieur aux objectifs : 31,7 % en 2011-2012 ;

- le test de saignement occulte jusqu'alors utilisé (HEMOCCULT) était positif dans 2 à 3 % des cas ;
- la coloscopie optique révèle en moyenne un polype voire un adénome dans 30 à 40 % des cas et un cancer dans 10 % des cas (11) ; le taux de cancers colorectaux détectés était ainsi de 1,7 ‰ en 2009-2010, soit 8 500 cas ; parallèlement, 21 300 personnes porteuses d'un adénome avancé ont été identifiées (11).

- **Les sujets à risque élevé : environ 15-20 % des cas de cancer observés**

- ▶ **Définition** : sujets ayant un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré d'adénome > 1 cm ou de cancer colorectal ; sujets présentant une atteinte inflammatoire étendue, évoluant depuis plus de dix ans.
- ▶ **Surveillance** : dépistage par coloscopie optique dont la fréquence varie selon le type d'antécédent.

- **Les sujets à risque très élevé : environ 1-3 % des cas de cancer observés**

- ▶ **Définition** : sujets présentant une prédisposition génétique
 - membres d'une famille atteinte de polyposé adénomateuse familiale (PAF) ;
 - membres d'une famille liée à une forme non polyposique de cancer appelée « syndrome de *Lynch* » (syndrome HNPCC).
- ▶ **Surveillance** : consultation d'oncogénétique et suivi spécifique selon la mutation avec recours à la coloscopie optique voire à la chromo-endoscopie.

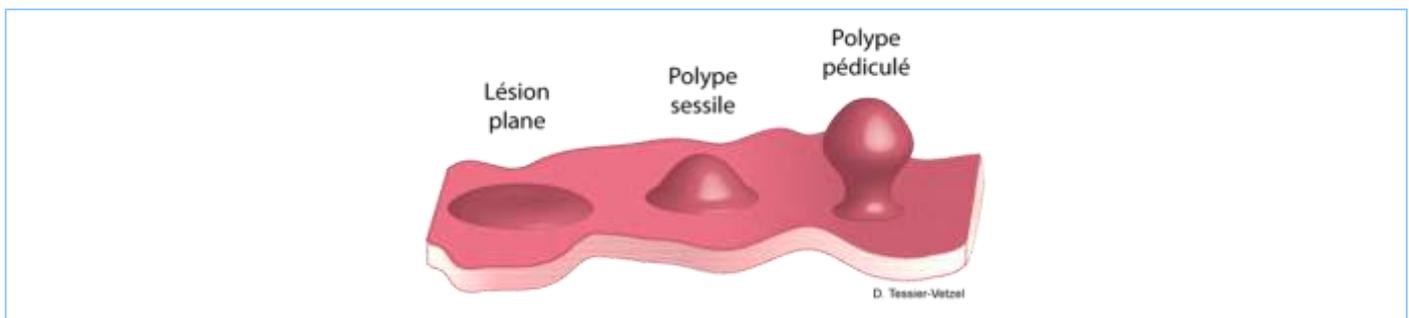


Figure 18. Apparences morphologiques principales des lésions de la muqueuse colorectale.

► Hémorragies digestives basses d'origine colique

Les hémorragies basses¹⁴⁴ représentent 20 % des hémorragies digestives (14, 57). Leur incidence varierait entre 10 et 20 cas pour 100 000 habitants. Cette incidence augmenterait nettement avec l'âge, l'âge moyen au diagnostic étant de 60 à 80 ans. La mortalité est très fortement liée à l'âge et aux comorbidités : elle varie globalement de 2 à 8 % et approche les 25 % chez les sujets déjà hospitalisés (57).

Plus de 80 % des rectorragies sont d'origine colorectale ou anale (57). En dehors des tumeurs et des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), les causes colorectales et anales les plus fréquentes de saignement sont : la maladie diverticulaire, les ectasies vasculaires coliques, les colites ischémiques, infectieuses ou radiques et enfin les hémorroïdes, fissures anales, proctite et ulcères rectaux.

¹⁴⁴ Une hémorragie digestive est dite « basse » si son origine est située en aval de l'angle de Treitz (14).

► Synthèse

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL**

- Le dépistage et le diagnostic de cancer colorectal intéressent en priorité les sujets de 50 ans et plus, qui constituent 95 % des cas incidents observés en France (11).
- L'identification d'un polype au décours d'une exploration colorectale exige d'en réaliser une biopsie ou, au mieux, une exérèse : le suivi du patient est en effet défini en fonction de la taille et de sa nature histologique.
- La probabilité pré-examen colorectal d'identifier un polype est élevée et augmente avec l'âge : elle serait ainsi > 30 % à 50 ans et > 40 % à 60 ans.
- La transformation néoplasique des polypes ne concerne qu'une très faible minorité d'entre eux et se produit sur 10 à 15 ans (estimation issue des données de l'INCa : 2-16 ‰¹⁴⁵).
- L'identification des cancers colorectaux à des stades précoces ou celle des adénomes avancés constitue la cible principale des programmes de dépistage ; actuellement, un cancer colorectal sur quatre est détecté tardivement à un stade de cancer métastasé de pronostic sombre.
- Les sujets à risque moyen présentant un saignement occulte dans les selles (= test de 1^{ère} ligne positif) sont associés à une probabilité très élevée de lésion cancéreuse ou précancéreuse (> 40 %).

Hémorragie digestive basse

- L'exploration colique réalisée chez un sujet présentant une hémorragie digestive basse exige le recours à un examen polyvalent capable d'identifier chacune des multiples pathologies coliques potentiellement responsables.
Selon les recommandations émises en 2004 par l'ANAES, ces sujets sont parmi ceux présentant la prévalence la plus élevée d'anomalies coliques (60-90 %).

¹⁴⁵ Estimations obtenues en combinant la fréquence du caractère adénomateux des polypes (*i.e.*, 70 %) au risque de transformation maligne d'un adénome sur 10 à 15 ans (3-25 ‰) ; données publiées par l'INCa, *cf. supra*.

Annexe 2. Synthèse des recommandations françaises de bonnes pratiques d'exploration colorectale

Tableau 10. Synthèse des recommandations d'exploration colique en contexte de dépistage du cancer colorectal.

	CONTEXTE CLINIQUE	TEST RECOMMANDÉ	ÂGE DE MISE EN ŒUVRE	RYTHME DE SURVEILLANCE	GRADE	SOURCE	AUTRE ALTERNATIVE VALIDÉE	SOURCE
RISQUE MOYEN	Test de 1 ^{ère} ligne	(HEMOCCULT) OC SENSOR	50-74 ans	Tous les 2 ans	-	INCa, 2015 HAS, 2013	Aucune	INCa, 2015 HAS, 2010 HAS, 2013
	Test de 2 ^{ème} ligne	Coloscopie optique	50-74 ans	Si HEMOCCULT +	-	INCa, 2015 HAS, 2013	Coloscopie virtuelle si comorbidité cardio-respiratoire	HAS, 2010
RISQUE ÉLEVÉ	Surveillance risque de cancer des maladies de Crohn, RCH après 10-15 ans d'évolution	Coloscopie avec biopsie étagée ± chromo-endoscopie	Après 10 ans en cas de pancolite ou après 15 ans en cas de colite gauche	2-3 ans	B	ANAES, 2004	-	-
	Antécédent familial au 1 ^{er} degré de cancer colique avant 60 ans ou ≥ 2 cas quel que soit l'âge	Coloscopie optique	45 ans ou 5 ans avant l'âge du cas index	5 ans	B	ANAES, 2004		
	Antécédent familial au 1 ^{er} degré d'adénome avant 60 ans			NR	B			
	Antécédent personnel de cancer colorectal, coloscopie préopératoire incomplète	Coloscopie optique	Selon âge de survenue	6 mois, 2-3 ans puis à 5 ans si normale	Avis d'experts	ANAES, 2004	Coloscopie virtuelle si refus ou comorbidité cardio-respiratoire	HAS, 2010
	Antécédent personnel de cancer colorectal, coloscopie préopératoire complète			à 2-3 ans puis à 5 ans si normale	B			
	Acromégalie	Coloscopie optique	Au diagnostic	NR	C	ANAES, 2004		
Antécédent personnel de polype adénomateux ou festonné dit à " bas risque " (< 3, < 10 mm, dysplasie de bas grade au plus)	Coloscopie optique	so	5 ans	nr	HAS, 2013			

Capsule colique – Rapport d'évaluation

	CONTEXTE CLINIQUE	TEST RECOMMANDÉ	ÂGE DE MISE EN ŒUVRE	RYTHME DE SURVEILLANCE	GRADE	SOURCE	AUTRE ALTERNATIVE VALIDÉE	SOURCE
RISQUE TRÈS ÉLEVÉ	Antécédent personnel de polype adénomateux ou festonné dit à "haut risque" (≥ 3 , ≥ 10 mm, dysplasie de haut grade si adénome ou dysplasie si festonné)			3 ans	nr			
	Polypose adénomateuse familiale	Coloscopie optique	≥ 12 ans	Annuel	C	INCa, 2009 INCa, 2011		
	Polypose liée à MYH	Chromo-endoscopie	20-25 ans	1-2 ans	C	INCa, 2009		ANAES 2004
	Syndrome HNPCC	Chromo-endoscopie	20-25 ans	2 ans	A	INCa, 2009	Aucune	INCa 2009 HAS, 2010
	Polypose juvénile	Coloscopie optique	10-15 ans	2 ans	C	ANAES, 2004		
	Syndrome de Peutz Jeghers	Coloscopie optique	18 ans	2 ans	C	ANAES, 2004		

NR : non renseigné / ANAES, 2004 (2) ; HAS, 2010 (6) ; HAS, 2013 (7, 8) ; INCa, 2009 (10) ; INCa, 2011 (53) ; INCa, 2015 (153).

Tableau 11. Synthèse des recommandations d'exploration colique « diagnostique ».

	TABLEAU CLINIQUE	CONDITION	TEST RECOMMANDÉ	GRADE	SOURCE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	LÉSION CIBLE	GRADE	SOURCE
DOULEUR, ALTÉRATION DU TRANSIT	Douleur abdominale ± altération du transit	> 50 ans	Coloscopie optique	C	ANAES, 2004	Coloscopie virtuelle si refus ou comorbidité cardio-respiratoire	Cancer colorectal uniquement	B	GBUEI, 2013 HAS, 2010 ANAES, 2004
		< 50 ans, échec thérapeutique	Coloscopie optique	B	ANAES, 2004	Coloscanner à eau (absence de préparation) si "contre-indication"		B	GBUEI, 2013 (grade B), ANAES, 2004 (grade C)
	Diarrhée chronique et/ou suspicion de MICI	Aspect endoscopique normal	Coloscopie + biopsies étagées	C	ANAES, 2004	-	-	-	-
RECTORRAGIE	Chronique, itérative, rouge foncée	-	Coloscopie optique	C	ANAES, 2004	Coloscopie virtuelle (refus, comorbidité) ou coloscanner à l'eau si "contre-indication"	Cancer colorectal		HAS, 2010, ANAES, 2004
	Chronique isolée rouge vif	> 50 ans	Coloscopie optique	B	ANAES, 2004	Coloscopie virtuelle (refus, comorbidité) ou coloscanner à l'eau si "contre-indication"	Cancer colorectal		HAS 2010, ANAES 2004
		< 50 ans	Rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie	Avis d'experts	ANAES, 2004				
Aiguë abondante	Dès que possible, après préparation orale	Coloscopie optique	C	ANAES, 2004	Scanner abdominopelvien en 1 ^{ère} intention si endoscopie non concluante	NR	B	GBUEI, 2013	
DIVERTICULOSE COLIQUE	Inflammation aiguë	-	Coloscopie contre-indiquée	Avis d'experts	ANAES, 2004	Scanner abdominopelvien	Diverticulite & signes de gravité	so	CDU HGE, 2012
	Surveillance	-	Coloscopie non indiquée	Avis d'experts	ANAES, 2004	-	-	-	-
	Doute diagnostique ou indication opératoire	A distance aigu	Coloscopie optique	C	ANAES, 2004	-	-	-	-

Annexe 3. Protocole de préparation avant capsule colique préconisée par la Société française d'endoscopie digestive (SFED)

Ces préconisations sont issues du dossier de saisine adressée à la HAS par la SFED.

Heure	Action	
Deux jours avant l'examen (Jour de la semaine : _____, Date : ___/___/2011)		
Toute la journée	• Buvez 10 verres de liquide (de préférence de l'eau) tout au long de la journée	
À l'heure du coucher	• 4 comprimés de laxatif (nom commercial: Pursennide®)	<input type="checkbox"/>
La veille de l'examen (Jour de la semaine : _____, Date : ___/___/2011)		
Toute la journée	• Régime liquide limpide, consultez la description ci-après • Pas d'aliments solides	<input type="checkbox"/>
Jusqu'à 12:00 (midi)	• Préparez 2 litres de solution de PEG : conformément aux instructions figurant sur l'emballage. Remuez bien jusqu'à ce que la poudre soit dissoute et conservez la solution au réfrigérateur.	<input type="checkbox"/>
19 h ~ 21 h	• Buvez les 2 litres de solution de à raison d'une tasse toutes les 10 à 15 minutes • Notez les heures de début et de fin de l'absorption de solution dans le tableau de progression ci-dessous	<input type="checkbox"/>
Heure de début de l'absorption de solution de	Heure de fin de l'absorption de solution de	Volume total de ingéré
		 litres

Régime liquide limpide

Si vous versez un liquide dans un verre transparent et que vous pouvez voir à travers, vous pouvez le boire. Un régime liquide limpide peut comprendre les boissons suivantes

- Eau
- Jus de pomme, raisin blanc, ice tea
- Thé ou café (sans lait ni crème)
- Boissons gazeuses ou sportives limpides
- Glace à l'eau ou désert de gélatine (n'importe quelle couleur hormis rouge et pourpre)
- Chewing-gum et bonbons solides (au citron ou à la menthe)

À éviter jus de fruits avec pulpe, lait, crème, soupe, bouillon, boissons alcoolisées et alimentation solide

Annexe 4. Difficultés méthodologiques particulières d'évaluation des performances diagnostiques de la capsule colique en contexte de coloscopie optique incomplète

L'estimation de l'utilité clinique constitue le champ principal d'évaluation de la capsule en contexte de « *coloscopie optique incomplète* ». L'évaluation de son intérêt diagnostique se heurte dans ce contexte à des écueils méthodologiques qu'il convient de circonscrire et qui confortent, au-delà des arguments médicaux considérés, cette caractérisation diagnostique au rang de champ secondaire d'évaluation.

La coloscopie optique constitue l'examen de référence de la muqueuse colique. Les performances diagnostiques de toute alternative à la coloscopie doivent par conséquent être estimées par comparaison directe à ce test de référence. Le contexte de coloscopie incomplète s'oppose par essence à cette comparaison et ne permet donc pas d'estimation usuelle des performances diagnostiques des alternatives à la coloscopie sous forme de sensibilités et spécificités de détection des lésions cibles.

Pour pallier ces limites, certains auteurs proposent d'estimer un « *rendement diagnostique* », celui-ci consistant à définir la proportion de sujets pour lesquels au moins une lésion « d'intérêt » non vue par coloscopie initiale incomplète a été suspectée par capsule (Figure 19). Ces estimations sous forme de « *rendement diagnostique* » sont entachées par trois limites principales :

- lorsqu'elles ne sont pas vérifiées, elles ne permettent pas d'apprécier la part des résultats faussement positifs ; il existe ainsi dans ce contexte un risque incontrôlé de surestimation de l'intérêt diagnostique réel de la capsule (Figure 19, part inconnue de b dans le % du « *rendement diagnostique* ») ;
- la proportion de lésions omises par la capsule (Figure 19, sujets faux négatifs « c ») n'est pas prise en compte, faute de vérification par coloscopie optique ; l'expression des résultats sous forme de « *rendement diagnostique* » ignore ainsi totalement le pourcentage de sujets soumis à une perte de chance diagnostique : le pourcentage énoncé de « *rendement diagnostique* » ne pouvant être interprété en fonction d'un référentiel, la perte de capacité diagnostique consentie n'est alors pas maîtrisée :
 - exemple théorique synthétisant les deux points précédents : un « *rendement diagnostique* » estimé à 20 % ($(a+b)/n$, Figure 19) peut masquer un taux de faux positif de 10 % (b/n) survenant au sein d'une population testée dont la prévalence de lésions cibles est en réalité de 30 % ($(a+c)/n$) ; le résultat initial, de prime abord « favorable », masque le fait que la capsule n'a identifié en réalité que 1/3 des sujets présentant une lésion cible et qu'elle s'est trompée une fois sur deux ; ces proportions choisies n'ont aucune prétention à refléter une quelconque réalité : elles ne visent qu'à souligner la prudence d'interprétation requise de toute expression de résultats limitée à la seule forme d'un « *rendement diagnostique* » ; le mot « *rendement* » laisse en particulier faussement croire à un bénéfice établi ; la dénomination « *taux de positivité* » semble plus appropriée ;
- la proportion de sujets « vrais positifs » (a/n , Figure 19) est le produit de la sensibilité de la capsule colique ($a/(a+c)$) par la prévalence des lésions dans la population étudiée ($(a+c)/n$) ; une part inconnue du « *rendement diagnostique* » dépend de cette proportion ($(a+b)/n$) ; contrairement à l'expression d'une sensibilité qui s'affranchit de l'influence de la prévalence, le « *rendement diagnostique* » amalgame sans distinction l'influence des capacités diagnostiques intrinsèques de la capsule (sensibilité) à celle de la prévalence des lésions cibles ; il existe ainsi dans ce contexte un risque élevé de biais de spectre : le recours à une population « très malade » (prévalence élevée) augmente la valeur observée de « *rendement diagnostique* » ; les résultats sous forme de « *rendement diagnostique* » sont donc associés à des questionnements complexes d'applicabilité des résultats qui constituent en d'autres termes, une source importante d'incertitude et donc d'indécision.

		Test de référence		
		Malade	Sain	
Capsule colique	« + »	a = VP	b = FP	(a+b)
	« - »	c = FN	d = VN	(c+d)
		(a+c)	(b+d)	n=a+b+c+d

APPROXIMATION

$$\text{"Rendement diagnostique"} = \frac{a + b}{n}$$

≠

ESTIMATIONS EXACTES

$$\text{"Sensibilité"} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{"Exactitude diagnostique"} = \frac{a + d}{n}$$

« VP » : vrai positif ; « FP » : faux positif ; « FN » : faux négatif ; « VN » : vrai négatif

Figure 19. Tableau de contingence des performances diagnostiques de la capsule colique.

En contexte de coloscopie incomplète, l'estimation de l'intérêt de la capsule colique sous forme de « *rendement diagnostique* » ne constitue pas un critère de substitution de l'évaluation de son intérêt clinique (le caractère de « substitution » ne peut pas être affirmé faute de démonstration d'une association statistique entre le « *rendement diagnostique* » et ces critères cliniques).

Ce critère de « *rendement diagnostique* » ne constitue pas non plus un critère valide d'estimation de l'intérêt diagnostique de la capsule colique, ce pour trois motifs principaux :

- la part de résultats faussement positifs est inconnue (risque de surestimation) ;
- la part des lésions omises ne peut également pas être appréciée en l'absence de vérification (perte de chance diagnostique consentie inconnue) ;
- la valeur de ce rendement dépend pour une part inconnue de la prévalence des lésions recherchées dans la population d'étude (biais de spectre cause de confusion de mesure).

Cette analyse sommaire montre ainsi que le critère « *rendement diagnostique* » ne permet pas à lui seul de valider l'intérêt de la capsule colique en contexte de coloscopie optique incomplète : ce critère ne qualifie pas l'utilité clinique de la capsule (critère principal de jugement, *cf. supra*) et il ne permet d'avoir qu'une présomption de l'intérêt diagnostique de la capsule.



Annexe 5. Protocole de recherche documentaire

Recherches sur bases, équation de recherche

Questions 1 à 4 d'évaluation, recherche générale :

((Capsule Endoscopy OR Capsule Endoscopes)/de OR (capsule endoscop* OR videocapsule endoscop* OR video capsule*)/ti,ab OR capsule*/ti OR ((Endoscopy, Gastrointestinal OR Endoscopy/instrumentation OR Endoscopy/methods OR Endoscopes, Gastrointestinal)/de AND (Video Recording OR Capsules)/de) AND

((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative OR Crohn Disease OR Colonic Polyps OR Colonic Neoplasms! OR Colonic Diseases! OR Colon! OR Colonoscopy! OR Colonoscopes!)/de OR (polyp*/ti AND colon*/ti) OR IBD/ti OR (colon* OR inflammatory bowel disease* OR Crohn disease OR Crohns disease OR Crohn's disease OR regional enteritis OR terminal ileitis* OR granulomatous colitis OR granulomatous enteritis OR ulcerative colitis)/ti,ab)

OR

Pillcam colon*/ti,ab

Question 4 d'évaluation, recherche complémentaire :

((Inflammatory Bowel Diseases OR Colonic Polyps OR Colonic Neoplasms OR Colonic Diseases OR Colon)/de OR (colon* OR colo-rectal neoplasm* OR colorectal neoplasm OR colo-rectal cancer* OR colorectal cancer* OR colo-rectal tumor* OR colorectal tumor* OR colonic neoplasm* OR colonic cancer* OR colonic tumor* OR IBD OR inflammatory bowel disease* OR Crohn disease* OR Crohns disease* OR Crohn's disease* OR regional enteritis* OR terminal ileitis* OR granulomatous colitis* OR granulomatous enteritis* OR ulcerative colitis*)/ti OR (polyp*/ti AND colon*/ti)) AND((Early Detection of Cancer OR Diagnostic Techniques, Digestive System)/de OR (detection OR diagnosis OR screening)/ti)

OR

(Colonic Diseases/diagnosis OR Colonic Diseases/radiography OR Colonic Diseases/radionuclide imaging OR Colonic Diseases/ultrasonography OR Colorectal Neoplasms/diagnosis OR "Colorectal Neoplasms/radiography OR Colorectal Neoplasms/radionuclide imaging OR Colorectal Neoplasms/ultrasonography OR Colonic Polyps/diagnosis OR Colonic Polyps/radiography OR Colonic Polyps/radionuclide imaging OR Colonic Polyps/ultrasonography)/de

de:descripteur / ti:titre / ab:résumé / *:troncature / ! : explosion du terme générique

Sites internet consultés

ACG	American College of Gastroenterology
ACP	American College of Physicians
ACR	American College of Radiology
AGA	American Gastroenterological Association
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment
ANAP	Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
ASERNIP	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BC Cancer	British Columbia Cancer Agency
BCBS	Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center
BMJ CE	BMJ Clinical Evidence
BSG	British Society of Gastroenterology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CCE	Centre for Clinical Effectiveness
CCO	Cancer Care Ontario
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEDIT	Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
CISMeF	CISMeF
CPSA	College of Physicians and Surgeons of Alberta
CSS	Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
CTAF	California Technology Assessment Forum
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DH	Department of Health
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETSAD	ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision)
GAC	Guideline Advisory Committee
GIN	Guidelines International Network
GPAC	Guidelines and Protocols Advisory Committee
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP-i	Haut Conseil de la santé publique
HealthPACT	Health Policy Advisory Committee on Technology
HS	Horizon Scanning
HSE	Health and Safety Executive Horizon Scanning
HSTAT	Health Services Technology Assessment Text
HTAC	Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002)
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IHE	Institute for Health Economics Alberta
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INCa	Institut National du Cancer
INESS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (ex-AETMIS)
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSERM	Expertise collective de l'INSERM
INVS	Institut de Veille Sanitaire
IRSPUM	Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé

MSAC	Medical Services Advisory Committee
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	NGC (National Guideline Clearinghouse)
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Services
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NZGG	New Zealand Guidelines Group
NZHTA	New Zealand Health Technology Assessment
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
PHAC	Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines
RCR	Royal College of Radiologists - Coin Guidelines
SAGES	Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNFGE	Société française de gastroentérologie
START	State of the art Oncology in Europe
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
WGO	World Gastroenterology Organisation
WMHTA	West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

Alberta Medical Association
Allied Health Evidence
Bibliothèque médicale Lemanissier
Chirurgie-viscerale.org
Clinical Knowledge Summaries
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
CRD databases
Euroscan
Ministère des Affaires sociales et de la Santé
NHS Evidence
Oncoline
Oncolor
SAGE Directory (Standards and Guidelines Evidence)
Santé Canada
Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
Singapore Ministry of Health
Social Care Institute
Tripdatabase

Annexe 6. Evaluation détaillée des risques de biais associés aux études de performances diagnostiques de la capsule colique (QUADAS 2)

Les **risques de biais** des études identifiées par la recherche documentaire ont été analysés en adaptant la grille¹⁴⁶ du « QUADAS 2 » à l'évaluation de la capsule colique. Les critères de jugement utilisés ont été définis *a priori* et sont regroupés au Tableau 12.

► Exclusion des résultats associés à un risque élevé de biais

Les données jugées à risque élevé de biais sont les études ou séries de résultats :

- ayant écarté plus de 20 % des sujets inclus de l'estimation des performances diagnostiques de capsule colique (risque élevé de biais de sélection) ;
- n'ayant pas vérifié systématiquement les observations par capsule colique à l'aide de l'examen de référence, à savoir la coloscopie optique (risque élevé d'une forme particulière de biais de classement, dénommée biais de vérification) ;
- n'ayant pas interprété les examens par capsule colique et par coloscopie optique en insu l'un de l'autre (risque élevé d'une forme particulière de biais de classement, dénommée biais d'interprétation) ;
- n'exprimant les performances de capsule qu'au travers d'un amalgame imprécis de types lésionnels variés (risque élevé d'une forme particulière de biais de classement, dénommée biais de consignation et d'une forme de biais de confusion, dénommée biais de spectre) ;
- ayant eu recours à un panel d'investigateurs pour qualifier de vrai/faux positif les lésions identifiées par capsule colique mais non retrouvées par coloscopie optique (risque élevé d'une forme particulière de biais de classement, dénommée biais d'incorporation).

L'application de ces critères a conduit à **exclure** :

- **deux études associées à un risque élevé de biais** (81)¹⁴⁷ (83)¹⁴⁸ ;
- **cinq séries de résultats** issues de quatre autres études¹⁴⁹ à savoir :
 - une série de résultats de Gay *et al.* amalgamant des types lésionnels variés (77),
 - les séries de résultats d'Eliakim *et al.* et de Sacher-Huvelin *et al.* obtenues à l'issue d'une requalification des observations discordantes par un panel de lecteurs, à défaut d'avoir réitéré l'examen de référence¹⁵⁰ (73, 79),
 - les séries de résultats non conduites en intention de diagnostiquer¹⁵¹ par Rondonotti *et al.* et par Sacher-Huvelin *et al.* (79, 85).

► Contexte général d'études

Les 14 études sélectionnées sont décrites au Tableau 13. Cinq études ont enregistré leur protocole au niveau d'un registre international (63, 75, 56, 78, 79, 85). L'étude de Suchanek *et al.*, présentée sous forme de résumé à la DDW en 2013, ne fait pas l'objet d'une publication intégrale en date de ce rapport (84). Près de la moitié des études sélectionnées sont le fait de trois équipes originaires d'Italie (Spada *et al.*), d'Israël (Eliakim *et al.*) ou de Belgique (Van Gossum *et al.*, Schoofs *et al.*). Près des 2/3 des études se définissent comme des études pilotes ou d'analyse de « faisabilité » (72-74, 76, 78, 82, 84, 85).

¹⁴⁶ « QUADAS » : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*.

¹⁴⁷ La 1^{ère} de ces études a écarté 23 % des sujets inclus (81).

¹⁴⁸ Herrerias-Gutierrez *et al.* ont amalgamé dans leurs estimations des types lésionnels variés (*i.e.*, par ordre de fréquence : diverticules, polypes, angiodysplasie, lésions inflammatoires) (83) ; une telle expression de résultats est associée à un risque élevé de biais de classement et n'offre pas de possibilité de transposition médicale.

¹⁴⁹ Les études en cause colligeaient plusieurs types de résultats ; les autres séries de résultats, non visées par ces exclusions méthodologiques, sont analysées dans la suite de ce rapport.

¹⁵⁰ Risque élevé de biais de classement (forme particulière dite « biais d'incorporation »).

¹⁵¹ Risque élevé de biais de sélection, surestimant les performances diagnostiques pouvant être répliquées en pratique.

Tableau 12. Application du QUADAS 2 à l'évaluation des risques de biais associés aux cohortes diagnostiques impliquant la capsule colique.

DOMAINE 1 : SÉLECTION DES PATIENTS

Les critères d'inclusion et les effectifs inclus par indication sont-ils définis ?

Risque de biais de sélection : ce risque sera jugé élevé si ni les critères d'inclusion (méthode d'essai), ni les effectifs de sujets inclus par contexte clinique (partie résultats) ne sont précisés dans la publication analysée. Il sera jugé incertain en l'absence de définition univoque des critères d'inclusion (ex. inclusion pour "diagnostic" et/ou pour cause de "dépistage" sans indication précise mentionnée) ou en l'absence de quantification des effectifs de sujets inclus par indication d'inclusion (amalgame imprécis de sujets autour de plusieurs indications). Ce risque sera jugé faible si les critères d'inclusion et les effectifs par indication précise sont précisés.

Des sujets inclus et consentants ont-ils été exclus de l'analyse des performances diagnostiques ?

Risque de biais de sélection : ce risque sera jugé incertain si plus de 10 % des sujets ont été exclus ; ce risque sera jugé élevé si > 20 % des sujets ont été exclus, cette circonstance constituant en outre un motif d'exclusion d'étude.

DOMAINE 2 : TEST INDEX (CAPSULE COLIQUE)

La capsule colique a-t-elle été interprétée en insu du test de référence ?

Risque de biais d'interprétation : ce risque sera jugé élevé en l'absence d'insu, cette circonstance constituant un motif d'exclusion d'étude.

Les performances diagnostiques *per patient* de capsule colique sont-elles estimées par type unique de lésion ?

Risque de biais de spectre : ce risque sera jugé élevé en cas de résultats *per patient* limités au seul amalgame de types lésionnels variés, cette circonstance constituant un motif d'exclusion d'étude ou de série de résultats.

DOMAINE 3 : TEST DE RÉFÉRENCE (COLOSCOPIE OPTIQUE)

La modalité de réalisation de la coloscopie optique permet-elle de classer correctement chaque sujet ?

Risque de biais de classement : ce risque de biais sera jugé faible lors de recours systématique, en coloscopie, à une levée d'insu conduisant à réitérer l'exploration endoscopique en cas de lésion vue par la capsule colique et non retrouvée par la 1^{ère} coloscopie optique ; à défaut, ce risque sera jugé incertain.

Les résultats du test de référence sont-ils indépendants de ceux du test à évaluer ?

Risque de biais d'incorporation : ce risque sera jugé incertain si, uniquement pour certaines séries de résultats, un panel d'expert a tenu compte des lésions objectivées par capsule colique en sus des découvertes endoscopiques pour affirmer ou infirmer l'existence d'une lésion colorectale (ces séries de résultats seront exclues de l'analyse) ; ce risque sera jugé élevé si seuls de tels résultats sont colligés, cette circonstance constituant un motif d'exclusion d'étude.

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

Risque de biais d'interprétation : ce risque est jugé élevé en l'absence d'insu (motif d'exclusion d'étude).

DOMAINE 4 : RISQUE DE BIAIS ASSOCIÉ À LA PROCÉDURE DE VÉRIFICATION

Le test de référence a-t-il été systématiquement associé à un examen par capsule colique ?

Risque de biais de vérification partielle : l'absence de conduite systématique d'une coloscopie optique à l'issue de la capsule colique sera jugée à risque élevé de biais, constituant alors un motif d'exclusion d'étude.

Des exigences de concordance de taille et de localisation préviennent-elles des biais de classement des lésions identifiées ?

Risque de biais de classement : ce risque sera jugé faible si une concordance de taille et de localisation était appliquée pour classer les lésions vues par capsule colique en vrai/faux positif/négatif selon les observations faites en coloscopie optique ; ce risque sera jugé incertain dans les autres procédures de concordance utilisées.

► Validité méthodologique des résultats sélectionnés

Les risques de biais des études analysées dans ce rapport¹⁵² sont détaillés au Tableau 14. **La validité méthodologique de ces données est associée à deux facteurs d'incertitude.**

Risque incertain de biais de sélection

Un tiers de ces études sont associées à un **risque incertain de biais de sélection** (domaine 1, Tableau 14). Cette incertitude tient pour l'essentiel à l'imprécision de la procédure d'inclusion¹⁵³ mise en œuvre (72)¹⁵⁴ (82)¹⁵⁵ (73)¹⁵⁶ (80)¹⁵⁷. Pour deux études, ce risque de biais de sélection est également imputable à une exclusion importante de sujets : Shoofs *et al.* ont en effet écarté 12 % des sujets inclus de l'estimation des performances diagnostiques de capsule, l'essentiel de ces exclusions tenant à un motif lié à la capsule (72) ; Rex *et al.* ont quant à eux écarté environ 20 % des sujets inclus, plus de la moitié de ces exclusions ayant été motivées par « *des raisons liées aux performances de la capsule colique* » (87). Le risque de biais de sélection associé à ces deux études n'est ainsi pas indépendant du critère principal d'évaluation.

Risque incertain de biais de classement et de confusion

Les comparaisons diagnostiques réalisées entre capsule colique et coloscopie optique sont associées à deux limites principales (domaines 3 & 4, Tableau 14).

La 1^{ère} limite tient au fait que seule une faible minorité des études publiées¹⁵⁸ a eu recours à une levée d'insu de coloscopie optique (63, 77, 85). Concrètement, une telle procédure conduit à réitérer la coloscopie optique lorsqu'une lésion préalablement suspectée par capsule n'est pas retrouvée au décours d'une 1^{ère} coloscopie réalisée en insu. Cette levée d'insu vise à limiter le caractère imparfait de la coloscopie optique. Les conséquences de cette absence de levée d'insu sur les estimations publiées des performances diagnostiques de capsule colique ne peuvent toutefois pas être prédites, entachant ainsi les estimations publiées d'incertitude. Au-delà de cette observation, il convient de souligner que, dans son évaluation antérieure de la coloscopie virtuelle, la HAS a constaté, que la quasi-totalité des études analysées avaient eu recours à cette procédure de validation par levée d'insu (6). Capsule colique et coloscopie virtuelle ne profitent donc pas des mêmes procédures méthodologiques de comparaison à la coloscopie optique.

La 2^{nde} limite tient à l'utilisation dans les études consacrées à la capsule colique d'une procédure de validation des lésions suspectées par capsule paraissant minimaliste, cette procédure étant détaillée dans l'argumentaire de ce rapport.

¹⁵² Ces niveaux de risque de biais ont été estimés après exclusion des résultats associés à un risque élevé de biais.

¹⁵³ Absence de quantification de l'effectif de sujets inclus par indication considérée, l'inclusion se faisant selon un panel hétérogène d'indications.

¹⁵⁴ Amalgame de sujets soumis à dépistage (distribution des effectifs inclus par niveau de risque non précisé) et de sujets symptomatiques, les symptômes et les effectifs par signe d'appel n'étant pas recensés et quantifiés.

¹⁵⁵ Près de la moitié des sujets (44 %) constituent un amalgame de sujets à risque élevé de cancer colorectal en raison d'antécédents personnels et de sujets connus pour présenter une lésion colorectale, dont la nature n'est pas définie.

¹⁵⁶ Les critères d'inclusion ne sont pas précisément définis et 10 % des effectifs inclus ne sont pas liés à une circonstance précise d'exploration.

¹⁵⁷ 20 % des sujets inclus l'ont été en raison d'un « examen préalable positif », la nature de cet examen n'étant pas précisé ni celle de la lésion découverte (il ne s'agit pas d'un test *Hemoccult*[®], cette circonstance étant explicitement ciblée par un autre sous-groupe de sujets). Dans cette étude, la prévalence des sujets présentant une lésion ≥ 6 mm est deux fois supérieure à la prévalence médiane estimée à partir des autres publications identifiées (41,3 % vs 21 %) ; cette circonstance est associée à un risque incertain de biais de sélection (biais de spectre lié aux études de phase I & II de Sackett et Haynes (61)) ; ce risque peut conduire à surestimer les performances diagnostiques de capsule colique.

¹⁵⁸ Trois études, Tableau 14, domaine 3.

► **Veille documentaire**

En date de ce rapport, l'étude sélectionnée de Suchanek *et al.*, présentée initialement sous forme d'un résumé en 2013 à la *Digestive Disease Week* (84), a fait l'objet d'une actualisation en 2015, sous forme d'un nouveau résumé au congrès de la *World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Method* et à la *Digestive Disease Week*. Cette actualisation rapporte de nouvelles estimations de sensibilité/spécificité de capsule colique après inclusion complémentaire de nouveaux sujets.

L'appréciation de la validité de ces nouveaux résultats se heurte à 2 difficultés principales : d'une part, le nombre de sujets répartis dans le tableau d'estimation des performances diagnostiques de capsule colique est supérieur à l'effectif total inclus ; d'autre part, si la sensibilité de détection des polypes ≥ 6 mm est restée inchangée et celle des polypes ≥ 10 mm a diminué de 0,12, le nombre total de sujets classés « faux positifs » pour les polypes ≥ 6 mm a été divisé par un facteur supérieur à 5 (dans l'hypothèse la plus favorable, ce total aurait dû rester inchangé). Il n'est alors pas possible d'écarter un reclassement des résultats décidé *a posteriori*.

Ces éléments questionnant la validité de ces nouveaux résultats, il a été considéré qu'à ce stade, seule une publication intégrale dans un journal à comité de lecture serait en mesure de permettre d'actualiser les données de 2013. Une autre option, plus conservatrice, consistait à écarter également les résultats de 2013 inclus dans la méta-analyse présentée aux professionnels préalablement consultés. Une analyse de sensibilité a été conduite en réitérant la méta-analyse après exclusion des résultats de 2013. Cette exclusion ne modifie qu'à la marge les indices globaux de sensibilité/spécificité (0-0,02). Il a donc été décidé de privilégier la transparence d'analyse et de conserver ces résultats de 2013.

Tableau 13. Schéma général et indépendance des études diagnostiques sélectionnées.

Publication			Schéma général			Implication de <i>Given Imaging</i> [®]			
Auteurs	Référence	Année	n=	pays	N centres	Protocole	Financière	Statistique	Lien intérêt investigateurs
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	2009	320	Belgique, France, Allemagne, UK, Italie	8	✓	✓	✓	✓
Gay <i>et al.</i>	(77)	2010	126	France	1	-	✓	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	2006	84	Israël	3	?	✓	?	✓
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	2006	36	Belgique	1	?	✓	?	✓
Sacher <i>et al.</i>	(79)	2010	545	France	16	?	✓	-	✓
Pilz <i>et al.</i>	(78)	2010	56	Suisse	1	-	✓	-	-
Spada <i>et al.</i>	(80)	2011	39	Italie	1	?	✓	?	✓
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	2009	98	Israël	5	✓	✓	✓	?
Spada <i>et al.</i>	(82)	2011	109	Italie, Espagne, France, Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Suède	8	?	?	?	✓
Sieg <i>et al.</i>	(74)	2009	36	Allemagne	1	-	✓	-	?
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	2014	50	Italie	1	-	-	-	-
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	2013	114	République tchèque	4	?	?	?	?
Rex <i>et al.</i>	(63)	2013	695	USA, Israël	16	✓	✓	✓	✓
Holleran <i>et al.</i>	(86)	2014	62	Irlande	1	?	✓	?	?

« ? » : item non renseigné

Tableau 14. Evaluation selon les recommandations du *QUADAS 2* des risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés.

PUBLICATIONS	DOMAINE 1 risque de biais de sélection des patients			DOMAINE 2 risque de biais associé au test à évaluer « <i>capsule colique</i> »			DOMAINE 3 risque de biais associé au test de référence « <i>coloscopie optique</i> »			DOMAINE 4 risque de biais associé à la procédure de vérification		
	<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé	<i>faible</i>	incertain	élevé
	<i>Van Gossum et al.</i> (75) <i>Gay et al.</i> (77) <i>Eliakim et al.</i> (73) <i>Schoofs et al.</i> (72) <i>Sacher et al.</i> (79) <i>Pilz et al.</i> (78) <i>Spada et al.</i> (80) <i>Eliakim et al.</i> (76) <i>Spada et al.</i> (82) <i>Sieg et al.</i> (74) <i>Rondonotti et al.</i> (85) <i>Suchanek et al.</i> (84) <i>Rex et al.</i> (63) <i>Holleran et al.</i> (86)											

Annexe 7. Evaluation détaillée de l'applicabilité des études de performances diagnostiques de la capsule colique (QUADAS 2)

Cette partie évalue les sources d'hétérogénéité clinique et technique des études sélectionnées. Conformément aux recommandations du QUADAS 2, l'applicabilité des résultats a été jugée¹⁵⁹ « improbable », « incertaine » ou « probable » en fonction de critères définis *a priori* et regroupés au Tableau 15.

► Applicabilité clinique : précisions apportées à l'argumentaire

Les motifs d'inclusion, parfois imprécisément¹⁶⁰ décrits, sont très variés, certaines études utilisant jusqu'à six voire neuf motifs différents d'exploration colorectale comme critères d'inclusion. L'analyse des effectifs inclus par indication conduit aux observations suivantes :

- près de 80 % de l'effectif total recensé a été exploré dans des contextes variés de dépistage du cancer colorectal (Tableau 16) :
 - ▶ 60 % de ces sujets sont issus d'études ayant amalgamé, en proportion variable et parfois imprécise, des sujets à risque moyen avec des sujets à risque élevé de cancer colorectal ; ces sujets sont le plus souvent associés à un groupe de sujets symptomatiques ; les résultats présentés par chaque étude ne sont toutefois pas déclinés par indication concernée,
 - ▶ un tiers des sujets inclus pour dépistage a été recruté par l'étude de Rex *et al.* (63) ; il s'agit de sujets à risque moyen de cancer colorectal n'ayant pas été présélectionnés contrairement aux recommandations françaises, par un test préalable de saignement occulte dans les selles ; leur profil n'est par conséquent pas équivalent à celui des sujets à risque moyen soumis en France à une exploration par coloscopie optique¹⁶¹,
 - ▶ 5 % de l'effectif inclus pour dépistage étaient constitués de sujets à risque moyen présentant préalablement un test de 1^{ère} ligne positif (*Hemoccult*[®]) ; ces sujets ont été recrutés par deux études récentes consacrées à cette unique indication (85, 86) ;
- près de 10 % de l'effectif total inclus n'est pas associé à un contexte précis d'exploration, cette imprécision tenant largement à une étude¹⁶² (75, 56) ;
- près de 10 % de l'effectif total inclus a été sélectionné pour explorer des symptômes et signes coliques très divers¹⁶³, ces sujets étant associés à d'autres répondant à un objectif de dépistage ; les sujets explorés pour hémorragie digestive basse représentent moins de 3 % de l'effectif global et ils ne constituent qu'une minorité des sujets inclus par les études concernées ; ces sujets ne font l'objet d'aucun résultat spécifique.

¹⁵⁹ La qualification globale de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une ou de plusieurs des questions associées (Tableau 15).

¹⁶⁰ Certaines études définissent notamment plusieurs motifs d'exploration pour un même patient.

¹⁶¹ La coloscopie optique est motivée en France par un risque plus élevé de cancer, ces sujets ayant été préalablement sélectionnés par un test *Hemoccult*[®] positif ; la prévalence de cancer colorectal des sujets soumis à une coloscopie optique est ainsi supérieure en France, renforçant ainsi la balance bénéfique/risque d'exploration endoscopique.

¹⁶² Cette étude a amalgamé des sujets présentant des symptômes variés avec des sujets à risque moyen présentant un test positif de saignement occulte dans les selles, sans préciser la part prise par chacun de ces groupes.

¹⁶³ Douleur, altération du transit, saignement, anémie, amaigrissement ou « symptômes » non précisés.

Tableau 15. Application du *QUADAS 2* à l'évaluation de l'applicabilité des cohortes diagnostiques impliquant la capsule colique.

DOMAINE 1 : SÉLECTION DES PATIENTS	
Les sujets sélectionnés répondent-ils à une indication validée de coloscopie optique en France ?	Applicabilité jugée improbable si critère non vérifié.
Les effectifs par indication sont-ils précisés ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
Plus de 10 % des sujets ont-ils été exclus des estimations diagnostiques pour des raisons propres à la capsule colique ?	Applicabilité jugée improbable en cas d'exclusion excessive .
DOMAINE 2 : CAPSULE COLIQUE	
Le protocole de préparation colique est-il décrit ?	Applicabilité jugée improbable si critère non vérifié.
La génération de capsule utilisée est-elle précisée et unique ?	Applicabilité jugée improbable si critère non vérifié.
La formation et/ou l'expérience du lecteur sont-elles définies ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
La méthode de mesure utilisée est-elle décrite ?	Applicabilité jugée incertaine si non vérifié.
DOMAINE 3 : COLOSCOPIE OPTIQUE	
La préparation avant coloscopie optique est-elle décrite et conforme aux recommandations de la SFED (2011) ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
Le type de coloscope utilisé est-il défini ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
L'expérience de l'endoscopiste est-elle définie ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
COMPLÉMENT : COLOSCOPIE VIRTUELLE	
La préparation avant coloscopie virtuelle est-elle décrite et conforme à celle recommandée depuis 2010 par la HAS ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
Le protocole technique d'acquisition-reconstruction utilisé est-il conforme à celui recommandé depuis 2010 par la HAS ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
L'expérience du lecteur est-elle définie ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.
La méthode de lecture est-elle conforme avec celle recommandée depuis 2010 par la HAS en accord avec les professionnels (double lecture 2D & 3D) ?	Applicabilité jugée incertaine si critère non vérifié.

Tableau 16. Principaux caractères épidémiocliniques des sujets inclus par les études diagnostiques sélectionnées.

Publication		Effectifs analysés <i>n</i> =	Motifs d'exploration			Caractères épidémiologiques			Prévalence de lésions (%)			
<i>Auteur</i>	<i>Référence</i>		<i>dépistage</i>	<i>diagnostic</i>	<i>mélange imprécis</i>	% hommes	âge médian (ans)	âges extrêmes (ans)	<i>polype, toute taille</i>	<i>polype ≥ 6 mm</i>	<i>polype ≥ 10 mm</i>	<i>cancer colorectal</i>
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	320	89	-	231	55	58,5	22-84	66	27	16	6
Gay <i>et al.</i>	(77)	126	76 *	47 [□]	4	52	55	nr	53	22	10	nr
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	84	58 *	19 [□]	7	65	57	26-75	43	19	nr	nr
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	36	17 *	24 [□]	-	37	56	26-75	69	28	nr	6
Sacher <i>et al.</i>	(79)	545	539 *	-	-	44	60	25-86	57	21	08	1
Pilz <i>et al.</i>	(78)	56	30 *	26 [□]	-	61	59	38-84	50	11	nr	nr
Spada <i>et al.</i>	(80)	39	19 *	38 [□]	8	40	58,8	27-74	nr	41	nr	3
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	98	64 *	20 [□]	21	66	49,8	18-57	44	18	08	1
Spada <i>et al.</i>	(82)	109	84 *	68 [□]	-	62	60	nr	84	41	29	3
Sieg <i>et al.</i>	(74)	36	38 *	-	-	83	56	23-73	31	0	0	3
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	50	50	-	-	58	59,2	50-69	64	32	26	0
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	114	114	-	-	59	nr	nr	49	nr	nr	1
Rex <i>et al.</i>	(63)	695	695	-	-	44	57	50-75	59	28	11	0,6
Holleran <i>et al.</i>	(86)	62	62	-	-	55	62,5	41-73	58	nr	29	2

* : risques variés de cancer colorectal amalgamés / [□] : « symptômes coliques » hétérogènes / nr : non renseigné

► Applicabilité technique

Modalités et qualité de préparation colique

Une préparation colique précède systématiquement les explorations par capsule réalisées dans les publications sélectionnées, un double objectif lui étant assigné :

- cette préparation vise en 1^{er} lieu à prévenir la persistance de résidus fécaux pouvant conduire à une perte de chance diagnostique en masquant la muqueuse colorectale ; qualité de préparation et performances diagnostiques sont liées, comme le rappellent Van Gossum *et al.* dans leurs analyses exploratoires, montrant une perte significative de sensibilité dans le sous-groupe de sujets associés à une préparation « inadéquate » (75) ;
- cette préparation doit aussi garantir une propulsion suffisante mais non excessive de la capsule, pour assurer son expulsion avant extinction de la batterie sans pour autant conduire à un transit trop rapide, l'un comme l'autre pouvant induire une perte de chance diagnostique¹⁶⁴.

Ce 2nd objectif est analysé dans la partie suivante, consacrée à l'évaluation de l'applicabilité des protocoles de capsule mis en œuvre dans les études sélectionnées. Cette 1^{ère} partie se consacre aux modalités et qualité de préparation. Seuls Van Gossum *et al.* précisent que la préparation colique était spécifiquement expliquée au patient par un infirmier au cours d'un créneau dédié de 10 minutes (75). Au final, l'inobservance complète du protocole de prescription semble rare. Elle n'est en effet rapportée que par deux études conduites par Eliakim *et al.* (73, 76), cette inobservance concernant 2 à 3 % des inclusions correspondantes.

Protocoles mis en œuvre avant exploration par capsule

L'analyse des protocoles de préparation avant capsule est associée à deux limites : un tiers des études n'a pas eu recours à un protocole unique soit volontairement et à des fins de comparaison interne (73, 80), soit pour des raisons de qualité insuffisante ou de défaut de transit constatés en cours d'essai (74, 79, 86) ; Suchanek *et al.* n'ont par ailleurs pas publié leur protocole de préparation colique (Tableau 17). Sous ces réserves, les protocoles de préparation mis en œuvre dans ces différentes études présentent de larges similitudes (Tableau 17) :

- la quasi-totalité des études ont initié une diète liquide claire la veille de l'examen ;
- toutes les études ont associé à cette diète un laxatif osmotique, le polyéthylène glycol (PEG) administré en deux temps (« *split cleansing* ») ; à l'exception de Pilz *et al.* (78), tous les patients ont ainsi ingéré 3-4 L de PEG, cette ingestion débutant systématiquement en fin de journée, la veille de l'examen par capsule ; la 2^{nde} administration était réalisée le lendemain matin, 1 à 2 heures avant ingestion de la capsule ;
- 20 mg de dompéridone ont été le plus souvent ingérés 15 minutes avant ingestion de la capsule ;
- la quasi-totalité des études ont administré deux *boosters* de phosphate de sodium en cours d'examen par capsule :
 - le 1^{er} *booster* était le plus souvent administré 2 heures après ingestion de la capsule, après vérification par l'équipe médicale à l'aide du « *rapid viewer* » associé à l'enregistreur que la capsule avait bien franchi le pylore ; le 2nd *booster* était quant à lui administré 2 à 4 heures après le 1^{er} en cas de non expulsion de la capsule, passé ce délai,
 - les volumes prescrits sont variables : 20, 30 voire 45 mL de phosphate de sodium couplés à 0,5 ou 1 L d'eau étaient ainsi administrés en guise de 1^{er} *booster* (médiane : 45 mL) ; 15 à 30 mL couplés également à 0,5 voire 1 L d'eau étaient prescrits comme 2nd *booster* (médiane : 30 mL ; Tableau 17) ;
- la quasi-totalité des études ont prescrit de 10 mg de bisacodyl par voie rectale, 6 à 8 h après ingestion de capsule, lorsque celle-ci n'était pas encore expulsée, passé ce délai.

¹⁶⁴ Portion de côlon inexplorée en cas d'extinction trop précoce de la batterie ; informations insuffisantes en cas de transit « excessivement » rapide.

Les protocoles recensés présentent quelques variations :

- près de la moitié des études ont associé à la diète liquide claire un régime à bas résidu, débuté 3 à 5 jours avant ingestion de la capsule (73, 78-80, 85, 86) ;
- Rondonotti *et al.* ont privilégié l'administration *i.v.* de 10 mg de métoclopramide au moment de l'ingestion de la capsule (85) ; trois autres études ont administré 10 à 20 mg de métoclopramide aux sujets chez qui la capsule n'avait pas franchi le pylore 1 h après son ingestion, la proportion de sujets effectivement concernés n'étant toutefois pas précisée (administration *iv* (74, 76) ; administration *po* (63)) ;
- deux études précisent avoir demandé aux patients de marcher pendant les 2 heures suivant l'ingestion de la capsule colique, afin d'en améliorer le transit (74, 77) ;
- Holleran *et al.* stipulent avoir remplacé chez une majorité de patients les *boosters* de phosphate de sodium par l'association de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium en raison de préoccupations de « *sécurité* » et de « *disponibilité* » de produits (Irlande, (86), Tableau 17) ; Eliakim *et al.* précisent que le ministère de la santé israélien n'a pas autorisé l'administration de phosphate de sodium aux sujets de plus de 57 ans (76) ; enfin, Rex *et al.* sont les seuls à avoir privilégié l'administration de sulfate de sodium, justifiant ce choix en indiquant que le phosphate de sodium était jugé « *inapproprié* » aux USA, en raison des risques d'effets indésirables graves auxquels il expose, en particulier en termes de « *rare cas de néphropathies aiguës irréversibles* » (63) ;
- Sieg *et al.* sont les seuls à conditionner la prescription du 2nd booster à la détection de la capsule dans l'intestin grêle à l'aide du « *rapid viewer* » porté par le patient durant l'examen (74) ; les autres études semblent en effet lier cette prescription à l'absence d'expulsion préalable de la capsule, sans condition de localisation de la capsule.

Compléments de protocole mis en œuvre avant exploration par coloscopie optique

Pour près de la moitié des études sélectionnées, la coloscopie optique était réalisée pour tout ou partie un autre jour que l'exploration par capsule colique (Tableau 17). Les adaptations de la préparation avant coloscopie optique ne font l'objet que de peu de précisions (Tableau 17) :

- lorsque la coloscopie optique était réalisée immédiatement après expulsion de la capsule ou au plus tard dans les 10-11 heures suivant son ingestion, aucun complément de préparation ne semble avoir été prescrit ;
- lorsque cette coloscopie optique était réalisée le lendemain, un complément le plus souvent de 1 à 2 L de PEG semble avoir été administré la veille voire le matin de cet examen endoscopique, une diète liquide claire ou à bas résidu semblant conjointement prescrite ; de telles circonstances conduisent alors les sujets concernés à absorber sur 24 heures un volume majeur et inhabituel de préparation colique (6 L de PEG couplés à 75 mL de phosphate de sodium dilués dans 2 L d'eau par exemple pour l'étude française de Gay *et al.* (77), Tableau 17) ; Holleran *et al.* semblent être les seuls à n'avoir prescrit aucun complément de préparation (86).

Qualité de préparation colique

La qualité de la préparation colique est estimée selon un classement subjectif en quatre catégories allant de « mauvaise », « passable », « bonne » à « excellente ». Ces catégories ne sont qu'inconstamment, imprécisément et variablement définies¹⁶⁵. Certains auteurs, tels ceux du PHRC français soulignent les limites de ce jugement, précisant que ces échelles ne sont pas validées et sont pour partie influencées par une variabilité inter-opérateur de jugement (79). Cette situation ne semble pas spécifique de la capsule mais propre à l'exploration colorectale dans son ensemble (158). Une majorité d'études résumant leurs observations en amalgamant d'un côté les

¹⁶⁵ La catégorie « préparation de mauvaise qualité » correspond pour certains auteurs à une paroi colique non visible par excès de résidus (80) et correspond pour d'autre à moins de 25 % de paroi jugée visible (77).

classes « mauvaise » et « passable » et de l'autre les classes « bonne » et « excellente ». La préparation colique est ainsi qualifiée d'« inadéquate » ou d'« adéquate ». Rondonotti *et al.* citent à cet effet une étude ayant examiné la concordance de jugement de qualité de préparation chez des sujets sains soumis à capsule et rapportent que la concordance était supérieure bien que modérée avec un jugement en deux classes (« inadéquate » vs « adéquate ») par comparaison à un jugement à quatre classes (coefficients *kappa* observés : 0,65 vs 0,44) (85). Compte tenu de ces éléments et afin de rendre les résultats comparables, la qualité de préparation colique jugée dans chaque étude a été exprimée dans ce rapport selon un jugement à deux classes (« inadéquate » vs « adéquate », Tableau 18).

A l'image des observations réalisées par les méta-analyses antérieures (70, 79), la qualité de préparation colique des examens par capsule se révèle très hétérogène, quelle que soit la génération de capsule colique utilisée. De 10 à 55 % des sujets d'étude sont en effet associés à une préparation « inadéquate », près de 25 % des sujets d'étude¹⁶⁶ étant en moyenne concernés (Tableau 18). Cette observation est superposable aux données de pratique publiées par l'observatoire français qui rapporte que 20 % des examens conduits en France sont associés à une préparation colique « inadéquate ».

La publication *in extenso* de Rex *et al.* permet d'établir qu'environ 28 % des sujets soumis à une exploration par capsule dans cette étude étaient associés à une préparation inadéquate (63) (Tableau 18). Le taux de 20 % décrit par les auteurs correspond à celui recalculé après exclusion des examens liés à une préparation inadéquate et à une durée de transit colique de moins de 40 minutes. Ces exclusions, réalisées en accord avec l'industriel et la FDA, révèlent l'intérêt médical limité accordé à de telles explorations. Cette démarche expose toutefois à un risque de biais de sélection et remet en cause la reproductibilité des estimations diagnostiques présentées, c'est-à-dire la possibilité de répliquer les performances rapportées par cette étude sans pouvoir exclure en pratique une même proportion élevée de sujets. Une analyse de sensibilité est ainsi conduite dans ce rapport afin d'apprécier les conséquences potentielles de ce choix.

La qualité de la préparation colique associée à la coloscopie optique n'est précisée que par une minorité d'études (Tableau 18). Ces résultats montrent qu'en moyenne et par comparaison à la capsule colique conjointement réalisée, 12 % supplémentaires des sujets étaient associés à une préparation adéquate. Le manque de données et la non maîtrise des covariables¹⁶⁷ associées ne permettent toutefois pas d'émettre de jugement définitif.

¹⁶⁶ 30 % de l'effectif total inclus sont associés à une préparation colique inadéquate.

¹⁶⁷ Qualité de préparation jugée par un opérateur différent (variabilité inter-juge ou différence réelle ?), délai de réalisation de la coloscopie, complément de préparation prescrit en cas de coloscopie réalisée le lendemain,...

Tableau 17. Protocole de préparation colique associé aux explorations par capsule et par coloscopie optique dans les études sélectionnées.

Publication		Effectif		Polyéthylène glycol				« Booster »								Coloscopie optique				
Auteurs	Référence	n=	%	prise 1		prise 2		prise 1				prise 2				délai*	complément			
				volume	délai	vo-lume	délai*	type	mL	eau (L)	délai*	type	mL	eau (L)	délai [†]		délai*	diète	type	L
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	320	1	3 L	J-1 [§]	1 L	- 2h	NaP	45	1	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	30	1	+ 3h [®]	J0 ou J+1	nr	nr	nr	nr
Gay <i>et al.</i>	(77)	126	1	3 L	J-1 [§]	1 L	- 2h	NaP	45	1	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	30	1	+ 4h [®]	J+1	liquide	PEG	2	-12h
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	84	0,5 0,5	2 L	J-1 [§]	1 L	- 1,5h	NaP	30	1	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	0 NaP	0 15	0 0,5	0 + 2 à 3h [®]	J0 : ≤ 10h30 ^Δ	-	0	-	-
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	36	1	3 L	J-1 [§]	1 L	- 2h	NaP	45	1	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	30	1	+ 3h [®]	J0 : ≤ 11h ^Δ	-	0	-	-
Sacher <i>et al.</i>	(79)	545	1	3 L	J-1 [§]	1 L	- 2h	NaP	45	nr	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	30	nr	+ 3h [®]	J+1	bas résidu	PEG	1	-4h
Pilz <i>et al.</i>	(78)	56	1	2 L	J-1 [§]	0	0	NaP	45	1	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	30	1	+ 4h [®]	J+1	0	0	-	-
Spada <i>et al.</i>	(80)	39	0,5 0,5	3 L	J-1 [§]	1 L	- 2h	NaP PEG	45 500	1 0,5	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP PEG	30 0,5	1 0,5	+ 4h [®]	J0 : ≤ 11h ^Δ	-	0	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	98	1	2 L	J-1 [§]	2 L	- 2h	NaP	30	1	> 1h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	15	0,5	+ 3h [®]	J0 : ≤ 10h ^Δ	-	0	-	-
Spada <i>et al.</i>	(82)	109	1	2 L	J-1 [§]	2 L	- 2h	NaP	30	1	nr, ± <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	25	0,5	+ 3h [®]	J0 ou J+1	-	PEG	2	-12h
Sieg <i>et al.</i>	(74)	36	0,87 0,13	3 L	J-1 [§]	0,5	- 2h	NaP PEG	22 500	0,5 0,5	+2h <input checked="" type="checkbox"/>	NaP 0	22 0	0,5 0	+2h <input checked="" type="checkbox"/> 0	J0 : ≤ 6h30 ^Δ	-	0	-	-
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	50	1	2 L	J-1 [§]	1 L	- 1,5h	NaP	30	1	nr, <input checked="" type="checkbox"/>	NaP	15	0,5	+ 1,5 [®]	autre jour	liquide clair	séné 300 mg	3	-12h
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	114	1	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	J0 : ≤ 10h ^Δ	-	nr	-	-
Rex <i>et al.</i>	(63)	700	1	2 L	J-1 [§]	2 L	- 0,7h	Su Na	180	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	Su Na	90	1,2	+ 3h [®]	> 30 j	liquide	PEG	4	-12h
Holleran <i>et al.</i>	(86)	62	0,74 0,26	2 L	J-1 [§]	2 L	- 1 h	Pi Na NaP	« 250 mL »	nr	<input checked="" type="checkbox"/>	Pi Na nr	nr nr	nr nr	+ 3h [®]	J+1	liquide clair	0 0	- -	- -

J-1, J0, J+1 : veille, jour, lendemain d'examen par capsule / NaP : phosphate de sodium / PEG : poly-éthylène glycol / Su Na : sulfate de sodium / Pi Na : picosulfate de sodium, citrate de magnésium [§] : le soir / * : délai par rapport à l'ingestion de la capsule / : vérification sur l'enregistreur que la capsule est dans l'intestin grêle / [†] : délai par rapport au 1^{er} booster / ^Δ : ou dès excrétion de capsule / [•] : délai par rapport à la coloscopie / [®] : booster administré si la capsule n'a pas été expulsée / nr : non renseigné

Tableau 18. Qualité de préparation colique associée aux explorations par capsule et par coloscopie optique dans les études sélectionnées.

Publication		Effectifs <i>n</i> =	Qualité préparation capsule		Qualité préparation coloscopie	
<i>Auteurs</i>	<i>Référence</i>		<i>% inadéquate</i>	<i>% adéquate</i>	<i>% inadéquate</i>	<i>% adéquate</i>
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	320	28	72	13	87
Gay <i>et al.</i>	(77)	126	18	82	22	78
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	84	15,6	84	-	-
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	36	9	88	-	-
Sacher <i>et al.</i>	(79)	545	48	52	17	83
Pilz <i>et al.</i>	(78)	56	20	81	20	80
Spada <i>et al.</i>	(80)	39	55	45	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	98	22	78	1	99
Spada <i>et al.</i>	(82)	109	19	81	8	92
Sieg <i>et al.</i>	(74)	36	-	-	-	-
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	50	30	70	-	-
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	114	19	81	-	-
Rex <i>et al.</i>	(63)	772	28*	72	7	93
Holleran <i>et al.</i>	(86)	62	8	92	-	-

* : le taux indiqué dans ce tableau correspond à celui recalculé en tenant compte des exclusions conduites dans cette étude ; les auteurs décrivent en 1^{er} lieu un taux de préparation inadéquate de 20 %, ce taux étant toutefois établi *a posteriori* après exclusion.

Applicabilité des procédures techniques de capsule colique

Équipement utilisé et lieu de réalisation

Les études sélectionnées ont utilisé soit la capsule de 1^{ère} génération ($\approx 2/3$ des études), soit celle de 2^{nde} génération, les effectifs inclus se répartissant à peu près équitablement¹⁶⁸ entre ces deux dispositifs (Tableau 19). La fréquence de prise de vues utilisée est de 4 images/s pour la 1^{ère} génération de capsule et de 4 à 35 images/s pour la 2^{nde} génération. Gay *et al.* soulignent que cette fréquence de prise de vues ne doit pas être confondue avec celle de chaque dôme qui est la moitié uniquement de cette fréquence cumulée (77).

Les modalités de réalisation des explorations par capsule, bien qu'insuffisamment décrites, ne semblent qu'exceptionnellement correspondre à une procédure en externe, Rodonotti *et al.* étant les seuls à qualifier les sujets inclus comme tel (85) :

- dans deux études de faible effectif ($n=98$ *in toto*), une partie seulement de l'examen semble s'être déroulé en externe, le sujet étant présenté comme restant sous la surveillance de l'équipe médicale pendant les deux premières heures ou jusqu'au franchissement du pylore par la capsule (études de Holleran *et al.* et de Sieg *et al.*, cette dernière précisant avoir demandé aux patients de marcher pendant les deux premières heures suivant l'ingestion de la capsule (74, 86)) ;
- à l'inverse, l'étude française de Sacher-Huvelin *et al.* (PHRC, $n=545$) précise avoir hospitalisé tous les sujets pendant 36 heures (79) tout comme semble l'avoir également effectué la 2^{nde} étude française de Gay *et al.* (77) ; Rex *et al.* précisent en outre, qu'en l'absence d'expulsion de la capsule, les patients pouvaient quitter l'unité d'exploration 10 heures après son ingestion (63) ;
- les autres études ne fournissent pas de précision suffisante pour pouvoir statuer, bien que la réalisation le même jour des examens par capsule et par coloscopie optique ainsi que le contrôle sur le « *rapid viewer* » du franchissement du pylore dans les premières heures d'examen par l'équipe médicale favorisent l'hypothèse d'une procédure en ambulatoire.

Taux d'examens inexploitable

En moyenne et par étude, 4,5 % des sujets¹⁶⁹ soumis à capsule colique n'ont bénéficié d'aucun enregistrement exploitable (Tableau 19). Ces échecs techniques sont associés à des causes très diverses : *échec d'ingestion, capsule n'atteignant pas le côlon avant extinction de batterie*¹⁷⁰, *défaillance de transmission ou d'enregistreur, échec de réactivation de capsule de 1^{ère} génération*¹⁷¹, *transit trop rapide*¹⁷². La proportion moyenne d'échecs par étude ne semble pas influencée par la génération de capsule considérée. A l'exception de l'étude de Sacher-Huvelin *et al.*, ces échecs de capsule n'ont pas été pris en compte dans les estimations diagnostiques publiées. Ce manque peut induire une surestimation des performances diagnostiques de capsule colique dont l'amplitude dépend de la proportion de sujets concernés. L'absence de données publiées concernant ces sujets ne permet toutefois pas de préciser si cette surestimation concerne la sensibilité et/ou la spécificité de capsule. Cette impossibilité entache alors ces résultats d'incertitude, tout particulièrement ceux associés aux exclusions les plus élevées. Une analyse de sensibilité est ainsi menée pour les études de Schoofs *et al.* et Rex *et al.* qui ont exclu plus de 10 % des sujets pour une raison technique liée à la capsule colique (63, 72, 87).

¹⁶⁸ $n=1\ 242$ pour la 1^{ère} génération de capsule colique ; $n=1\ 133$ sujets pour la 2^{nde} génération de capsule.

¹⁶⁹ Ces pourcentages ont été calculés en rapportant, pour chaque étude, l'effectif de sujets associés à un échec technique à l'effectif total de sujets soumis dans la même étude à la capsule colique. Ce dernier est naturellement supérieur à l'effectif total de sujets inclus dans l'estimation des performances diagnostiques de capsule colique, les sujets soumis à un échec « technique » de capsule étant exclus des estimations diagnostiques ; 6,7 % de l'effectif total analysé par l'ensemble des études sont ainsi concernés par ces échecs techniques (valeurs extrêmes : 0-13 %).

¹⁷⁰ Blocage de la capsule au niveau du cæcum, d'une lésion pariétale ou plus rarement au niveau de l'estomac.

¹⁷¹ Echec affirmé lorsqu'au final moins de 20 à 30 % du côlon avait pu être exploré par capsule.

¹⁷² Notamment Rex *et al.*, capsule de 2^{nde} génération (63, 87).

Taux d'examens incomplets

Les explorations incomplètes constituent une forme d'échec partiel imputable à un transit insuffisamment rapide de la capsule. Ces échecs, à la différence des échecs complets décrits ci-dessus, ont été pris en compte dans les estimations de performances diagnostiques publiées, les sujets concernés n'ayant pas été exclus des estimations réalisées. Ces échecs partiels sont variablement et inconstamment décrits dans les études identifiées¹⁷³. Globalement, ces échecs correspondent à une extinction de batterie avant expulsion de la capsule, certaines études précisant que cette extinction s'effectue sans visualisation du rectum distal. Ces échecs concernent une proportion hétérogène mais jamais négligeable des sujets inclus. En moyenne, 15 % des sujets¹⁷⁴ d'étude sont en effet concernés (Tableau 19).

Parmi ces échecs, le pourcentage de capsules ayant atteint le côlon sigmoïde voire le rectum à l'extinction de batterie ne peut pas être estimé avec fiabilité. Ce pourcentage n'est en effet précisé que par une minorité d'études¹⁷⁵, ces études rapportant qui plus est des taux très variables allant de 60 à 100 % (72, 73, 75, 80).

La moitié seulement des études définissent les modalités d'excrétion des capsules non expulsées dans les 10 h après ingestion (Tableau 19). De façon préliminaire, près de 40 % de ces capsules se révèlent avoir été expulsées artificiellement, en 1^{er} lieu par coloscopie optique (38 % de l'effectif total d'examens concernés) et très ponctuellement dans une étude semble-t-il à la faveur de la prise en charge chirurgicale du patient¹⁷⁶ (3 %, (82)). Une part indéfinie de ces extractions pourrait s'expliquer par les modalités d'étude choisies par les auteurs qui ont initié la coloscopie au décours immédiat de l'exploration par capsule. Ces circonstances ne sont toutefois pas sans conséquence pour l'évaluation de la sécurité de la procédure de capsule : les publications identifiées, compte tenu de ces éléments, soumettent cette évaluation à un risque de sous-estimation de la fréquence de rétention spontanée de capsule colique et de la part de ces rétentions exigeant un traitement spécifique.

Une dernière circonstance d'examen incomplet, spécifique de la 1^{ère} génération de capsule, a en outre été identifiée. Il s'agit d'une réactivation trop tardive de la capsule, c'est-à-dire d'un redémarrage des prises de vues au-delà du cæcum. Contrairement à la capsule de 2^{nde} génération présentée comme n'étant jamais pleinement en veille, les réglages de la capsule de 1^{ère} génération la plaçaient en veille complète¹⁷⁷ de 105 à 120 min après ingestion. Quatre études évoquent cette circonstance, indiquant que 1 à 4 % des sujets inclus étaient concernés (72, 75, 77, 78).

Dans la littérature analysée, les examens incomplets de capsule se révèlent fréquents et sont source d'une potentielle perte de chance diagnostique. Cette perte provient en effet de l'absence d'exploration d'une portion du côlon distal (capsule de 1^{ère} ou 2^{nde} génération) voire également d'une portion proximale du côlon (1^{ère} génération de capsule exclusivement).

¹⁷³ Ces sujets sont associés dans les études à une expulsion de capsule survenant après extinction de batterie ou survenant plus de 10 h après ingestion. D'autres études qualifient directement ces examens d'incomplets.

¹⁷⁴ 5,3 à 36 % des sujets d'étude ; médiane par étude : 11 %.

¹⁷⁵ Les quatre études concernées n'ont recensé que 20 % de l'effectif total de sujets analysés.

¹⁷⁶ Les capsules ont été bloquées au niveau d'une lésion tumorale et sont décrites comme ayant été retirées par « endoscopie et chirurgie ».

¹⁷⁷ La reprise d'activité de la 1^{ère} génération de capsule est uniquement programmée et donc indépendante des circonstances particulières d'exploration rencontrées.

Durées d'examen et de transit colique

Seules trois études estiment la **durée totale d'examen** de l'ingestion à l'excrétion de la capsule, ce uniquement pour les sujets dont l'excrétion survient avant 10 heures (74, 75, 78). Cette exploration durerait ainsi en moyenne de 4h30 à 5 heures. Aucune autre précision ne détaille ces observations préliminaires. La **durée de transit colique** chez les sujets bénéficiant d'une exploration complète n'est également précisée que par un tiers des études (Tableau 19). Cette durée correspond à la durée d'enregistrement devant être analysée. Elle se révèle soumise à une variabilité importante (Tableau 19) :

- la durée d'examen varie en effet très fortement d'un individu à l'autre, de 3 à 650 minutes ;
- la durée médiane de transit colique est également variable d'une étude à l'autre passant de 72 à 168 minutes au sein des cinq études renseignant ce critère.

Rex *et al.* précisent avoir fait le choix d'exclure de leurs estimations diagnostiques principales tous les sujets liés à la fois à une durée de transit colique inférieure à 40 minutes et à une préparation jugée inadéquate, les explorations concernées étant considérées comme insuffisamment contributives (63). Ces sujets représentent près de 10 % des individus explorés de manière effective par capsule colique (77 exclusions pour 772 examens par capsule réalisés sans échec). La *FDA*, qui a centré son analyse sur ces résultats, mentionne que ces exclusions ont été réalisées en accord avec l'industriel concerné (87). Rex *et al.* stipulent que ces transits de capsule jugés « trop rapides » n'ont pas été anticipés et sont probablement liés à la prescription de « boosters » de sulfate de sodium, cette étude étant la seule à avoir utilisé ce principe actif. Rex *et al.* justifient leur démarche en faisant état de données non publiées concernant les études d'Eliakim *et al.* et Spada *et al.* ces études ayant également utilisé la capsule de 2^{nde} génération (76, 82). Dans ces deux études, qui ont fait le choix de boosters de phosphate de sodium (Tableau 17), la durée médiane de transit colique aurait été plus longue (128 minutes vs 76 minutes avant exclusion et vs 99 minutes après exclusion dans l'étude de Rex *et al.*). La démarche isolée de Rex *et al.* appelle au final deux commentaires principaux :

- ces exclusions ne sont pas sans influence sur les estimations principales de performances diagnostiques de capsule colique rapportées par Rex *et al.* ; les sensibilité/spécificité de capsule des polypes ≥ 6 mm sont en effet environ 15 à 20 % inférieures chez les sujets exclus, ces sujets représentant pour rappel 10 % de l'effectif soumis à capsule colique ; les performances principales rapportées par Rex *et al.* ne sont donc pas directement transposables à la pratique ;
- une autre étude principale, publiée par Van Gossum *et al.* dans le *New England Journal of Medicine*, a objectivé une même durée médiane de transit colique ainsi qu'une même proportion d'examens associés à une préparation jugée inadéquate (75) (Tableau 18 et Tableau 19) ; cette étude, dans laquelle l'industriel était impliqué (Tableau 13), n'a pas exclu *a posteriori* les sujets concernés par un transit rapide et par une préparation inadéquate ; le choix opéré par Rex *et al.*, consistant à exclure une proportion importante de sujets, n'est donc pas consensuel ; ces démarches divergentes rendent les résultats publiés hétérogènes et compliquent leur prise en compte globale ainsi que le jugement de leur applicabilité.

Au final, les exclusions mises en œuvre par Rex *et al.*, se révèlent nombreuses (10 %), imparfaitement justifiées et non consensuelles, non prévues au protocole et décidées *a posteriori*. Les résultats principaux rapportés par cette étude ne sont donc pas directement transposables à la pratique sans analyses préalables de sensibilité. Les estimations principales de Rex *et al.*, en raison de ces spécificités de calculs *post hoc*, ne sont en outre pas superposables à celles des autres études. La procédure de méta-analyse utilisée dans ce rapport a donc dû tenir compte de ces contraintes au travers d'analyses de sensibilité.

Modalités de lecture des examens par capsule colique

Les modalités de lecture des examens par capsule ne peuvent pas être précisément caractérisées faute de données suffisantes fournies par les publications identifiées (Tableau 20) :

- **lecteur d'examen**
 - les examens par capsule sont analysés par un nombre restreint de lecteurs, limité le plus souvent à un opérateur par étude ou par centre ; Rex *et al.* ont d'ailleurs instauré une procédure de lecture centralisée (cinq lecteurs pour 16 centres d'inclusion) (63, 87) ; de leur côté, Pilz *et al.* se distinguent en impliquant systématiquement deux lecteurs par examen, le 1^{er} étant chargé de lire l'ensemble de l'examen, le 2nd limitant sa lecture à la vérification des lésions retenues par le 1^{er} lecteur (78),
 - la moitié des études précisent avoir mis en place une formation préalable du lecteur, sans toutefois en détailler les modalités exactes ; une minorité d'études fait état d'un examen de validation des capacités de chaque lecteur impliqué, cet examen étant limité à la lecture trois à six explorations par capsule ; l'étude française de Sacher-Huvelin *et al.* est la seule à mentionner à cet effet que les lecteurs impliqués devaient avoir identifié au moins 90 % des lésions ≥ 6 mm associées à ces examens de validation (79),
 - l'expérience de ces lecteurs n'est le plus souvent pas évoquée ou l'est au mieux de façon imprécise (Tableau 20) ; l'importance théorique de l'expérience du lecteur semble variablement appréciée par ces études ; si Sacher-Huvelin *et al.* précisent ne pas avoir connaissance d'études faisant état d'un effet apprentissage (79), d'autres au contraire invoquent un éventuel manque d'expérience de leurs lecteurs pour expliquer les performances diagnostiques observées (73).
- **modalités de lecture**
 - les modalités générales de lecture des examens par capsule colique ne sont précisées que par la moitié des études sélectionnées et semblent hétérogènes (Tableau 20, sept études) ; quatre études précisent avoir eu recours à une double lecture (*i.e.*, lectures séparées des enregistrements issus des deux dômes optiques), deux études à une lecture unique et une étude à une triple lecture (antérograde, rétrograde puis simultanée) ; dans ces études, la vitesse de lecture des images était réglée à une fréquence de 8 à 12 images par seconde,
 - les durées de lecture d'examen font l'objet de descriptions rares et hétérogènes, laissant à ce stade supposer qu'en moyenne, un examen réclame 30 à 60 minutes d'analyse,
 - la version du logiciel dédié utilisé n'est pratiquement jamais précisée.

Tableau 19. Caractéristiques techniques principales des examens par capsule colique recensés par les études diagnostiques sélectionnées.

Publication		Effectifs analysés <i>n</i> =	Génération de capsule		Echecs d'exploration par capsule		Modalité d'expulsion des capsules associées à une exploration incomplète			Durée de transit colique si excrétion capsule < 10 h		
<i>Auteurs</i>	<i>Référence</i>		<i>1^{ère}</i>	<i>2^{nde}</i>	% échecs complets*	% examens Incomplets*	<i>n</i> =	<i>extraction endosco- pique</i>	<i>extraction chirurgicale</i>	<i>moyenne (min)</i>	<i>médiane (min)</i>	<i>ex- trêmes (min)</i>
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	320	✓		2	7,2	18	0	0	128	78	4-477
Gay <i>et al.</i>	(77)	126	✓		2	9,5	12	7	-	141 ± 113	103	5-439
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	84	✓		5	26	-	-	-	177 ± 128	-	-
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	36	✓		12	16,7	6	6	0	-	-	-
Sacher <i>et al.</i>	(79)	545	✓		3	5,3	-	-	-	-	-	-
Pilz <i>et al.</i>	(78)	56	✓		5	36	-	-	-	189	168	-
Spada <i>et al.</i>	(80)	39	✓		3	12,5	5	5	0	variable	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	98		✓	3	-	-	-	-	-	-	-
Spada <i>et al.</i>	(82)	109		✓	6	12	13	4	3	-	-	-
Sieg <i>et al.</i>	(74)	36	✓		5	-	-	-	-	96 ± 66	72	-
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	50		✓	0	10	5	0	0	213 ± 173	-	3-649
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	114		✓	4	7	-	-	-	-	-	-
Rex <i>et al.</i>	(63, 87)	700		✓	13	≥ 9	-	-	-	-	76 ^π /99	-
Holleran <i>et al.</i>	(86)	62		✓	0	27	-	-	-	-	-	-

* : Pourcentages calculés selon l'effectif de sujets initialement soumis à capsule colique dans chaque étude (et non calculés en fonction de l'effectif de sujets effectivement considérés dans les estimations de performances diagnostiques par l'étude considérée).

π : Le 1^{er} délai médian indiqué implique tous les sujets, y compris les 77 sujets exclus *a posteriori* par Rex *et al.* / Le 2nd résultat correspond au délai médian de transit colique, après exclusion des sujets dont le transit a été jugé « trop rapide ».

Tableau 20. Modalités de lecture des examens par capsule colique recensés par les études diagnostiques sélectionnées.

Publication		Effectifs analysés	Lecteur d'examen				Modalités de lecture					Modalités de mesure des lésions	
Auteurs	Référence	n=	n=	Formation préalable	Validation (n examens lus)	expérience du lecteur	vitesse de lecture (images/s)	logiciel utilisé	durée moyenne (min)	durées extrêmes (min)	nombre de "lectures"	méthode	correction
Van Gossum et al.	(75)	320	-	Oui	Oui (n=6)	-	8	-	45	30-75 mn	A/R	visuelle	+ 50 % systématique
Gay et al.	(77)	126	1	-	-	-	-	v 5.1	-	-	A/R/S	visuelle	-
Eliakim et al.	(73)	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schoofs et al.	(72)	36	-	-	-	-	7 à 12	-	62	45-90 mn	A/R	-	-
Sacher et al.	(79)	545	16	1 journée	Oui (n=3)	-	8	-	-	-	A/R	visuelle	Aucune
Pilz et al.	(78)	56	2	-	-	-	8	-	-	-	1	-	-
Spada et al.	(80)	39	2	Oui	Non	capsule grêle	-	-	-	-	-	-	-
Eliakim et al.	(76)	98	5	Oui	Oui (n=4)	capsule grêle, côlon	8 à 10	-	30-40	-	A/R	logiciel	+ 50 % appliqué
Spada et al.	(82)	109	-	Oui	-	« oui »	-	-	≈ 40	-	-	logiciel	tolérance +/- 50 %
Sieg et al.	(74)	36	2	-	-	-	8 à 12	-	-	-	-	-	-
Rondonotti et al.	(85)	50	1	20 examens	-	capsule grêle	< 12	-	63	12-150 mn	-	logiciel	-
Suchanek et al.	(84)	114	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rex et al.	(63)	695	5	Oui	-	« experienced colonoscopist »	-	-	-	-	-	logiciel	tolérance +/- 50 %
Holleran et al.	(86)	62	1	Oui	-	« oui »	-	v 6.8	-	-	-	-	-

A : lecture antérograde / R : lecture rétrograde / S : lecture simultanée des images issues des deux dômes optiques.

Applicabilité des procédures techniques de coloscopie optique

Le type de coloscope utilisé n'est précisé que par trois études : deux études font état de l'utilisation de coloscopes « standard » et la 3^{ème} mentionne l'utilisation de coloscopes à haute définition (85) (Tableau 21). Il convient de rappeler que la « *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* » a publié des recommandations en 2014 préconisant le recours à des coloscopes haute définition, en particulier dans le cadre du dépistage mené chez les sujets à risque moyen (88). A la vue de ces éléments, il apparaît ainsi impossible de certifier, à l'exception de Rondonotti *et al.*, que les examens endoscopiques réalisés dans les études sélectionnées sont conformes aux standards actuels de pratique. Deux études de faible effectif quantifient l'expérience des endoscopistes impliqués (Tableau 21) (80, 85). Le taux de détection d'adénome des opérateurs¹⁷⁸ et le temps de retrait du coloscope ne sont précisés que par deux études (63, 85). Les autres conditions opératoires ne sont précisées que par la moitié des études. Les échecs complets de coloscopie conduisant à l'exclusion de sujets apparaissent exceptionnels¹⁷⁹. Les 2/3 des études renseignent leur taux de coloscopie incomplète, qu'elles assimilent à la non visualisation du cæcum à l'issue de cet examen. Ces sujets représentent 0 à 6 % des sujets d'étude¹⁸⁰ et concernent au final une minorité de l'effectif total des sujets recensés (*i.e.*, 0,6 %). Dans une étude, ces examens incomplets sont le fait de cancers coliques sténosants (82).

Applicabilité des procédures techniques de coloscopie virtuelle

Rondonotti *et al.* sont les seuls à avoir directement comparé la capsule à la coloscopie virtuelle (85). La préparation colique réalisée dans cette étude avant coloscopies virtuelle et optique¹⁸¹ est inférieure à celle spécifiquement associée à la capsule réalisée un autre jour ; seul un laxatif stimulant a en effet été prescrit avant coloscopies¹⁸², sans mention par ailleurs de mesure diététique associée ; aucun marquage des résidus fécaux n'a été mis en œuvre, cette procédure étant pourtant recommandée car connue pour améliorer les performances diagnostiques de la coloscopie virtuelle (6) ; la qualité de préparation colique a été pour autant jugée adéquate pour 90 % des sujets (*vs* 70 % des examens par capsule réalisés chez les mêmes sujets). La distension colique a été réalisée manuellement à partir d'air, bien que l'insufflation automatisée de CO₂ soit jugée préférable ; les acquisitions tomodensitométriques réalisées¹⁸³ sont conformes aux recommandations techniques formulées en 2010 par la HAS. Aucun échec d'exploration, partiel ou complet, n'est associé à la coloscopie virtuelle. Ces examens de coloscopie virtuelle ont été lus par un opérateur expérimenté¹⁸⁴ s'appuyant sur une double analyse en modes 2D et 3D¹⁸⁵ ; à défaut de marquage des résidus fécaux, cette lecture n'a pu toutefois profiter d'aucun procédé de soustraction électronique des résidus marqués ; le temps de lecture des examens de coloscopie virtuelle se révèle très inférieure à celui des examens par capsule : 18,5 ± 7,3 [12,2-36,4 min] *vs* 62,8 ± 30,8 [12-150 min].

¹⁷⁸ Taux de détection d'adénome des endoscopistes impliqués > 30 % au cours des trois dernières années, toutes indications confondues (85) ; taux moyen observé de détection d'adénomes : 39 %, ce taux variant largement de 8-63 % parmi les 17 endoscopistes impliqués dans l'étude de Rex *et al.*, trois endoscopistes étant en outre présentés comme liés à un taux inférieur au seuil de 20 % recommandé (63).

¹⁷⁹ 0,6 % de l'effectif de l'étude concernée de Van Gossum *et al.* (75), soit 0,08 % sur l'effectif total inclus par l'ensemble des études analysées ; deux patients étaient ainsi concernés par un blocage du coloscope au niveau du côlon sigmoïde.

¹⁸⁰ Pourcentage moyen par étude : 1,7 % ; pourcentage médian par étude : 0 %.

¹⁸¹ Les coloscopies virtuelle et optique ont été regroupées dans cette étude autour de cette même préparation, la capsule colique ayant été associée à une autre modalité de préparation, plus complète.

¹⁸² Séné, 300 mg associés à 3L d'eau.

¹⁸³ Double acquisition en décubitus dorsal et ventral, épaisseur et intervalle de reconstruction : 1,25 mm et 0,625 mm ; tension : 120 kV.

¹⁸⁴ Expérience du lecteur : > 200 examens de coloscopie virtuelle.

¹⁸⁵ Dissection virtuelle.

Tableau 21. Eléments publiés de description des procédures techniques de coloscopie optique mises en œuvre dans les études sélectionnées.

Publications		Effectifs analysés <i>n</i> =	Coloscope utilisé <i>modèle</i>	Endoscopistes impliqués		Conditions opératoires		Méthode de mesure des lésions		Taux et type d'échec (%)	
<i>Auteurs</i>	<i>Référence</i>			<i>n</i> =	<i>expérience</i>	<i>sédation (S) / AG</i>	<i>principes actifs</i>	<i>visuelle</i>	<i>pince à biopsie</i>	<i>complet, exclusion</i>	<i>incomplet</i>
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)	320	nr	nr	nr	nr		✓	✓	0,6	nr
Gay <i>et al.</i>	(77)	126	nr	1	nr	AG	propofol	-	✓	0	5,6
Eliakim <i>et al.</i>	(73)	84	nr	nr	nr	nr		-	✓	0	2,4
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	36	CF-160, Olympus	1	"experienced"	AG	propofol	nr		0	0
Sacher <i>et al.</i>	(79)	545	nr	nr	"experienced"	AG	nr	-	✓	0	0
Pilz <i>et al.</i>	(78)	56	nr	8	nr	S	propofol	nr		0	nr
Spada <i>et al.</i>	(80)	39	CF-160, Olympus	1	"> 6000 coloscopies"	S	péthidine, midazolam	-	✓	0	nr
Eliakim <i>et al.</i>	(76)	98	nr	nr	nr	nr		-	✓	0	0
Spada <i>et al.</i>	(82)	109	nr	nr	"experienced"	nr		-	✓	0	1,7
Sieg <i>et al.</i>	(74)	36	nr	1	"experienced"	S	propofol	nr		0	0
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)	50	HDTV Olympus 180 Exera	4	> 250 coloscopies/an	S	péthidine, midazolam	nr		0	0
Suchanek <i>et al.</i>	(84)	114	nr	nr	nr	nr		nr		nr	
Rex <i>et al.</i>	(87)	700	nr	nr	« trained »	nr		-	✓	0	0,4
Holleran <i>et al.</i>	(86)	62	nr	nr	"experienced"	S	nr	nr		0	6

AG : anesthésie générale / **S** : sédation consciente / **nr** : non renseigné

► **Applicabilité des essais diagnostiques publiés : synthèse et conclusions**

Les données épidémiologiques, cliniques et techniques synthétisées ci-avant ont été utilisées afin d'apprécier l'applicabilité des estimations publiées en appliquant les critères regroupés au Tableau 22, ces critères ayant été définis *a priori* et selon les recommandations du QUADAS 2.

Sur cette base, **3 études ont été associées à une applicabilité jugée improbable** (Tableau 22) :

- Schoofs *et al.* et Rex *et al.* ont en effet exclu plus de 10 % de leurs effectifs, soumettant leurs résultats à un risque de surestimation des performances diagnostiques de capsule colique ; une analyse de sensibilité est conduite dans ce rapport pour préciser le degré d'incertitude imputable à ce biais de sélection ;
- l'influence du protocole de préparation colique sur l'intérêt diagnostique d'un examen par capsule fait l'objet d'une reconnaissance consensuelle ; pour cette raison, il a été jugé que l'absence complète de description du protocole de préparation utilisé dans l'étude de Suchanek *et al.* rend improbable la reproductibilité des procédures de capsule colique mises en œuvre dans ces études.

Les **2/3 des autres études** sont **liées à deux incertitudes principales d'applicabilité** :

- cette incertitude concerne la coloscopie optique pour laquelle pratiquement aucune étude ne fournit suffisamment de détails pour pouvoir en garantir la conformité de réalisation avec les standards techniques en vigueur ; il n'est ainsi pas possible de certifier que le test de référence a été appliqué dans des conditions autorisant l'expression de son plein intérêt diagnostique attendu en pratique ;
- cette incertitude concerne également la capsule colique ; l'expérience et la formation du lecteur sont notamment insuffisamment qualifiées voire ne sont pas définies ; contrairement à l'évaluation de la coloscopie virtuelle pour laquelle la HAS avait pu estimer le nombre minimum d'examens lus par opérateur avant étude et définir en conséquence les conditions de réalisation de cet acte (6), aucune étude ne précise ce paramètre pour la capsule colique ; contrairement à la coloscopie virtuelle, l'influence de l'expérience du lecteur d'un examen par capsule ne semble pas faire l'objet d'appréciation consensuelle, ni de recommandation professionnelle précise ; l'applicabilité technique des résultats publiés de capsule se révèle alors incertaine ; ce contexte s'oppose *in fine* à une définition factuelle et consensuelle de l'expérience minimale requise du lecteur d'un examen par capsule colique (*i.e.*, définition des conditions de réalisation liées à l'opérateur).

Tableau 22. Evaluation selon les recommandations du *QUADAS 2* de l'applicabilité des essais diagnostiques sélectionnés.

Publication		Domaine 1 : <i>sélection des patients</i> Applicabilité épidémiologique			Domaine 2 : <i>capsule colique</i> Applicabilité technique			Domaine 3 : <i>coloscopie optique</i> Applicabilité technique			Complément : <i>coloscopie virtuelle</i> Applicabilité technique		
Auteurs	Référence	<i>impro- bable</i>	<i>incer- taine</i>	<i>pro- bable</i>	<i>impro- bable</i>	<i>incer- taine</i>	<i>pro- bable</i>	<i>impro- bable</i>	<i>incer- taine</i>	<i>pro- bable</i>	<i>impro- bable</i>	<i>incer- taine</i>	<i>pro- bable</i>
Van Gossum <i>et al.</i>	(75)			■			■				-	-	-
Gay <i>et al.</i>	(77)			■							-	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(73)										-	-	-
Schoofs <i>et al.</i>	(72)	■								■	-	-	-
Sacher <i>et al.</i>	(79)			■			■				-	-	-
Pilz <i>et al.</i>	(78)			■							-	-	-
Spada <i>et al.</i>	(80)									■	-	-	-
Eliakim <i>et al.</i>	(76)			■			■				-	-	-
Spada <i>et al.</i>	(82)						■				-	-	-
Sieg <i>et al.</i>	(74)			■							-	-	-
Rondonotti <i>et al.</i>	(85)			■			■				-		-
Suchanek <i>et al.</i>	(84)				■						-	-	-
Rex <i>et al.</i>	(87)	■			■						-	-	-
Holleran <i>et al.</i>	(86)			■							-	-	-

Annexe 8. Protocole de méta-analyse

Modalités d'extraction

Les performances diagnostiques de capsule colique ont été extraites à partir de chaque publication à l'aide d'une grille standardisée permettant de reconstituer les tableaux de contingence par catégorie d'intérêt. Six catégories de résultats ont été ainsi définies en distinguant la génération de capsule utilisée (*Pillcam colon 1*[®] vs *Pillcam Colon 2*[®]) et en distinguant trois seuils usuels de taille de polypes colorectaux (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm). A défaut¹⁸⁶, les résultats de la catégorie « ≥ 6 mm » ont été remplacés par ceux précisés pour la catégorie « ≥ 6 mm ou ≥ 3 polypes ». Les données concernant les « cancers colorectaux » ont été extraites sans distinction de taille. Ces tableaux de contingence ont été constitués à partir des données brutes directement mentionnées dans la publication d'intérêt. A défaut, ces données ont été estimées en combinant les résultats publiés (prévalence des lésions croisée avec les sensibilités/spécificités associées). Ponctuellement et en dernier recours, ces résultats ont été estimés à partir des tables binomiales¹⁸⁷.

Une triple extraction a été mise en œuvre avec résolution immédiate des éventuelles discordances¹⁸⁸. Pour finir, les données extraites ont été comparées à celles publiées dans les revues systématiques antérieures non retenues en raison de leur sélection incomplète d'études (45, 70, 71).

Méthode d'analyse descriptive des résultats bruts publiés

La qualité méthodologique des études identifiées a été analysée dans une partie précédente de ce rapport en adaptant la grille du *QUADAS 2* aux spécificités de la capsule colique. Cette analyse a conduit à exclure les résultats associés à un risque élevé de biais. Ceux soumis à un risque incertain de biais ont motivé les analyses de sensibilité détaillées ci-après.

Les sensibilités et spécificité associées à chaque étude ont été estimées à l'aide du logiciel *Review Manager* de la collaboration *Cochrane* (v5.3). Ces estimations, associées à leur intervalle de confiance à 95 %, ont été illustrées sous formes de « *forest plot* » (Figure 11 et Figure 12). Ces sensibilités et spécificités ont été également synthétisées dans le plan *ROC* à l'aide du module¹⁸⁹ « *mada* » du logiciel R (v3.1.1). Les couples de {sensibilité ; spécificité} individuelles, c'est-à-dire issues de chaque étude, y sont représentés par des points (Figure 13 ; abscisse : (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité). Ces points sont liés à une ellipse dont la hauteur représente l'incertitude associée à l'estimation de sensibilité et dont la largeur représente l'incertitude associée à l'estimation de spécificité. Ces différentes figures ont été alors analysées selon un triple objectif :

- **caractériser la précision** des estimations individuelles en examinant l'étendue des intervalles de confiance des « *forest plot* » et la surface des ellipses tracées dans le plan *ROC* ;
- **apprécier la variabilité inter-étude** des résultats en examinant la dispersion des estimations « individuelles » et le degré de superposition des intervalles de confiance correspondants ;
- **commenter le « degré » de corrélation** semblant exister entre les sensibilités et spécificités estimées auprès des mêmes sujets ; à cet effet, les « *forest plot* » ont été représentés dans chaque catégorie de résultats par ordre croissant de sensibilité.

¹⁸⁶ Une seule étude concernée (73).

¹⁸⁷ Une seule étude concernée, publiée uniquement sous forme de résumé présenté à la *DDW* (84) ; dans cette étude, étaient précisés l'effectif total inclus et les sensibilités/spécificités estimées associées à leur IC 95 %.

¹⁸⁸ Discordance 1 : < 1 % ; discordance 2 : 0 % ; 3^{ème} extraction réalisée un mois après la 2^{nde}.

¹⁸⁹ Version 0.5.6, 15/07/2014, Philip Doebler (r-forge.r-project.org/projects/mada/).

Méthode d'analyse principale

Les performances diagnostiques de capsule colique ont été synthétisées par une méthode de méta-analyse. Pour ce faire et conformément aux recommandations de la collaboration *Cochrane*, une régression bivariée des sensibilités/spécificités a été mise en œuvre à l'aide du module « *mada* » du logiciel R (v3.1.1). Ce modèle à effet aléatoire permet de prendre en compte la corrélation négative existant entre la sensibilité et la spécificité. Il exige pour ce faire plus de trois études par catégorie de résultats. Lorsque cette condition est satisfaite, ce modèle estime une **sensibilité et spécificité « moyenne »** à partir de l'ensemble des études recensées dans la catégorie considérée. L'incertitude associée à ces estimations est caractérisée par un **intervalle de précision** regroupant 95 % des sensibilités/spécificités moyennes que le modèle estime possibles. Cette précision définit la « fiabilité » de connaissance acquise des moyennes estimées. Elle ne caractérise pas par contre l'hétérogénéité des performances de capsule, c'est-à-dire l'écart de performances pouvant être observé en pratique dans toute nouvelle étude par rapport à ces valeurs moyennes.

Les sensibilités/spécificités « moyennes » estimées par cette méta-analyse sont synthétisées dans le Tableau 6. Aucune « moyenne » n'a été indiquée dans les catégories ne pouvant pas faire l'objet de méta-analyse par manque de données. Dans ces catégories et si au moins deux études étaient disponibles, l'intervalle de précision a été remplacé par les sensibilités/spécificités individuelles minimales/maximales observées (bornes des IC 95 % correspondants).

Les estimations concernant la capsule de 2^{de} génération (*Pillcam 2*[®]) ont été complémentaires illustrées dans le plan ROC¹⁹⁰ (Figure 14) en représentant :

- les couples de {sensibilité ; spécificité} individuelles issues de chaque étude sélectionnée ;
- le couple de {sensibilité ; spécificité} moyennes estimé par méta-analyse et associé à une ellipse représentant l'intervalle de précision à 95 % de ces estimations ;
- une courbe SROC esquissée à titre descriptif sur l'étendue des données disponibles.

La HAS a considéré en 1^{er} lieu les sensibilités/spécificités de la **capsule de 2^{de} génération** et a pris comme catégorie principale de jugement les estimations concernant les **polypes ≥ 6 mm**. Cette catégorie est en effet celle le plus souvent mise en avant dans la littérature, où divers consensus professionnels étrangers ont proposé de ne pas tenir compte des polypes < 6 mm. L'absence de consensus de ce type en France a toutefois contraint la HAS à considérer secondairement toutes les autres catégories de résultats, en particulier celles consacrées aux polypes de toute taille (≥ 1 mm).

Compte tenu des circonstances d'utilisation proposées par la SFED, la HAS a considéré que la sensibilité de capsule devait être maximale : la capsule conduite en lieu et place de la coloscopie optique ne doit pas omettre de lésions ; ces omissions pourraient en effet induire une perte de chance auprès des patients concernés. Cette optimisation de sensibilité ne doit toutefois pas avoir pour corollaire une spécificité insuffisante à l'origine de coloscopies optiques inutiles ; ces examens endoscopiques inutiles pourraient être source à l'échelle individuelle d'un sur-risque sans bénéfice médical associé et pourraient induire, pour le système sanitaire, un surcout.

La HAS a appliqué ces principes de jugement selon deux exigences complémentaires :

- elle a considéré en 1^{er} lieu les performances « moyennes » estimées par méta-analyse, ces « moyennes » correspondant aux performances à attendre dans la population globale de sujets soumis à capsule colique ;
- pour compléter ce jugement populationnel et approcher l'intérêt individuel de la capsule, la HAS a évalué l'hétérogénéité des résultats publiés ; les principes de cette analyse sont détaillés ci-dessous.

¹⁹⁰ Abcisse : (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité.

Méthode d'appréciation de l'hétérogénéité des résultats publiés

Les estimations des performances de capsule peuvent plus ou moins varier entre études. Lorsqu'elles diffèrent dans des proportions médicalement pertinentes, ces estimations sont dites « hétérogènes ». Contrairement à la lecture isolée d'une étude, la procédure de méta-analyse, par le regroupement qu'elle sous-tend, permet d'identifier cette hétérogénéité de résultats. Elle le permet tout autant qu'elle l'exige : les « estimations moyennes » produites par méta-analyse n'ont en effet un sens pour le praticien que si ces moyennes sont établies à partir de résultats d'études qui leur sont proches (i.e., dispersion réduite autour de ces moyennes). Dans le cas contraire, les moyennes obtenues ne gardent qu'un « sens populationnel » : elles ne prédisent pas en effet les performances à attendre en pratique au niveau d'un « centre de soins¹⁹¹ ». L'intérêt populationnel et l'intérêt d'un centre de soins peuvent donc être plus ou moins éloignés et il est indispensable d'en avertir le praticien. L'examen de l'hétérogénéité des résultats a donc pour objectif de définir la pertinence médicale des estimations moyennes obtenues par méta-analyse, en précisant si l'intérêt diagnostique de la capsule sera en pratique certain, c'est-à-dire stable et proche des moyennes de méta-analyse, ou au contraire incertain, c'est-à-dire inconstant et possiblement éloigné de ces estimations moyennes. Si une hétérogénéité de résultats est objectivée, il est capital d'essayer de l'expliquer, pour si ce n'est la maîtriser tout du moins essayer de la contenir. Il convient pour ce faire de rappeler que toute hétérogénéité a deux origines potentielles. Elle peut être due à une source de variabilité interne aux études (variabilité dite intra-étude) tout comme elle peut être due à des différences réelles entre ces études (variabilité inter-étude) :

- variabilité intra-étude¹⁹² : cette variabilité est liée au hasard des fluctuations d'échantillonnage ; dans une étude, la précision d'estimation de la vraie performance de capsule augmente avec le nombre de sujets inclus ; cette précision est décrite par un intervalle de confiance qui définit les estimations à attendre dans 95 % des cas si cette étude était reproduite dans les mêmes conditions¹⁹³ ; un intervalle de confiance large traduit une forte imprécision d'estimation, c'est-à-dire une forte influence du hasard sur la valeur observée ; cette inconstance à l'échelle d'une étude contribue, à l'échelle de la méta-analyse, à rendre les résultats entre études variables ;
- variabilité inter-étude : les différences de résultats peuvent être également imputées à de vraies différences entre études ; ces différences peuvent être dues aux biais associés aux estimations de certaines études¹⁹⁴ ; elles peuvent être dues au spectre variable de patients inclus dans chacune de ces études¹⁹⁵ ; plus subtilement, elles peuvent être imputées à ce qui est appelé un « effet seuil implicite¹⁹⁶ » qui renvoie ici aux variations des procédures de concordance utilisées et qui ont été préalablement analysées ; enfin, ces différences peuvent également s'expliquer par des variations techniques¹⁹⁷ de la procédure d'examen.

Dans ce rapport et comme le préconise la collaboration *Cochrane*, l'hétérogénéité des résultats a été appréciée de façon graphique et descriptive, en examinant en 1^{er} lieu les sensibilités et spécificités synthétisées dans le plan ROC (quantification de la dispersion des estimations individuelles ; examen de l'étendue et de la superposition des ellipses d'incertitude associées à chacune de ces estimations).

¹⁹¹ Les sensibilités et spécificités de capsule sont des taux établis à l'échelle d'un groupe et non des probabilités estimées à l'échelle individuelle ; le « centre de soins » auquel est rattaché un opérateur de capsule correspond donc au plus petit dénominateur commun d'un couple possible de sensibilité/spécificité estimant l'intérêt de cet examen.

¹⁹² Egalement qualifiée « d'erreur intra-étude d'estimation ».

¹⁹³ En cas d'intervalles de confiance larges, il y a une forte probabilité d'observer des estimations différentes si les études concernées étaient répliquées dans les mêmes conditions.

¹⁹⁴ D'où leur recherche en appliquant la QUADAS 2 afin d'en exclure ou minimiser l'importance potentielle.

¹⁹⁵ Dépistage vs diagnostic ? Niveau de risque de cancer colorectal ? Type de symptômes ?

¹⁹⁶ La positivité des examens n'est pas prononcée de la même façon d'une étude à l'autre, sans que cette différence ne réponde à un critère quantitatif ; cette différence peut être imputée par exemple à une expérience et compétence différente des lecteurs impliquées dans les études ; le qualificatif « implicite » s'oppose au seuil explicite utilisé pour prononcer la positivité d'un test quantitatif, comme par exemple un test biologique.

¹⁹⁷ Les variations techniques potentielles sont multiples ; elles peuvent concerner le mode de lecture, la génération de logiciel, la méthode de mesure des lésions ou encore le protocole de préparation colique avant examen de capsule.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont impliqué la catégorie principale de méta-analyse, à savoir les polypes ≥ 6 mm. L'influence des études ayant exclu plus de 10 % des sujets pour des raisons techniques imputées à la capsule colique a été évaluée, ces études étant soumises à un risque incertain de biais de sélection. Pour ce faire, l'analyse principale réalisée à partir des résultats publiés et excluant ces données a été complétée par trois analyses de sensibilité « conservatrices », les deux premières s'appuyant sur l'hypothèse du biais maximum :

- ▶ dans la 1^{ère} analyse, les sujets exclus ont été classés parmi les « faux négatifs » afin de tester la robustesse des estimations de sensibilité obtenues par méta-analyse ;
- ▶ dans la 2^{ème} analyse, les sujets exclus ont été classés parmi les « faux positifs » afin de tester la robustesse des estimations de spécificité obtenues par méta-analyse ;
- ▶ une 3^{ème} et dernière analyse, dite pragmatique, a réparti les sujets exclus parmi les « faux négatifs » et les « faux positifs », dans une proportion égale à la prévalence des lésions objectivées dans l'étude concernée¹⁹⁸.

L'influence quantitative du protocole particulier de concordance utilisé par Rex *et al.* a été également évaluée en prévoyant deux analyses de sensibilité complémentaires :

- ▶ la 1^{ère} de ces analyses remplace les estimations de la FDA utilisées dans la méta-analyse principale par celles publiées par Rex *et al.* (63) ;
- ▶ la 2^{nde} analyse doit en plus réintégrer la population exclue *a posteriori* par Rex *et al.* afin de tenir compte de cette autre limite concomitante d'étude.

Détection des cancers colorectaux par capsule colique

La littérature générale consultée par la HAS au moment de la rédaction du protocole de méta-analyse soulignait la rareté des cancers identifiés dans les études consacrées à la capsule colique. A ce titre, aucune procédure de méta-analyse spécifique n'a été prévue *a priori*. Toutefois, compte tenu de l'importance médicale de 1^{er} ordre de ce type de lésion, ces données ont été systématiquement recherchées et font l'objet d'une description détaillée.

Comparaison à la coloscopie virtuelle

La hiérarchisation de la coloscopie virtuelle et de la capsule colique constitue une question clé de la demande adressée par la SFED à la HAS. Pour répondre à cet enjeu, le protocole d'analyse a prévu d'estimer les performances diagnostiques de coloscopie virtuelle par la même méthode de méta-analyse que celle décrite pour la capsule, à condition de disposer de plus de trois études estimant simultanément les performances de coloscopie virtuelle et de capsule par comparaison à la coloscopie optique. A défaut, ce protocole a prévu d'analyser toute comparaison statistique réalisée sur données appariées dans les études *princeps* (données de comparaison directe).

Comparaison des deux générations de capsule colique

Il n'a pas été prévu de comparaison statistique des performances diagnostiques de 1^{ère} et de 2^{nde} génération de capsule colique. Cette comparaison, au-delà des limites liées à son caractère indirect¹⁹⁹, ne constitue pas en effet un objectif d'évaluation. Il n'incombe pas à la HAS de démontrer que les évolutions technologiques à l'origine de la 2^{nde} génération se traduisent par une amélioration effective des performances de cet examen. Le seul questionnement intéressant la HAS consiste à savoir si les performances de la 1^{ère} génération font l'objet d'estimations homogènes et suffisantes. Si tel est le cas, les exigences incombant à la 2^{nde} génération de capsule pourraient être limitées. Dans le cas contraire, les études consacrées à la 1^{ère} génération de capsule ne contribuent pas à préciser les performances diagnostiques de la 2^{nde} génération. L'exigence de recherche clinique spécifique resterait alors entière pour cette 2^{ème} génération.

¹⁹⁸ « Faux négatifs » = « effectif de sujets exclus » x « prévalence » publiée des lésions considérées » ; Puis : « faux positif » = « effectif de sujets exclus » - « faux négatifs ».

¹⁹⁹ Chaque étude impliquant un seul type de génération de capsule colique, la comparaison des deux générations de capsule sous-tend comparer des performances diagnostiques estimés auprès de sujets différents.

Annexe 9. Opinions émises par les parties prenantes et commentaires adressés par le groupe de lecture

Liste des réponses annexées au rapport HAS :

- **Parties prenantes**

- Conseil national professionnel de gastro-entérologie (CNP HGE) : p 153-171
- Conseil national professionnel de la radiologie française (G4) : p 172-174
- Industriel concerné (*Covidien*[®]) : p 175-181

- **Groupe de lecture**

- Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR) : p 182-183
- Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) : p 184-185

► **Conseil national professionnel de gastro-entérologie (CNP HGE, partie prenante)**

Questionnaire du 19 décembre 2014

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur l'importance de la formulation de vos réponses qui doivent représenter la position et l'intérêt général des membres du CNP-HGE, être dûment argumentées et faire état des différents courants de pensée pouvant exister. Le CNP-HGE est naturellement libre de transmettre tout argumentaire complémentaire qu'il jugerait utile pour éclairer l'avis que doit rendre la HAS.

Contexte d'exploration colorectale

- Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique française concernant la capsule colique (bilans détaillés de l'ONECC notamment) ?
- Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique française précisant les circonstances de refus ou de contre-indication de coloscopie optique ?

Efficacité-sécurité de capsule colique

- Le CNP-HGE a-t-il connaissance de données complémentaires d'efficacité et de sécurité consacrées à la capsule colique ?

Conditions de réalisation de capsule colique

- Le CNP-HGE estime-t-il nécessaire de compléter les recommandations techniques publiées en 2012 par la SFED ? (notamment méthode de mesure, modalités précises de lecture (mode, vitesse,...), choix du lieu de réalisation (hospitalisation vs ambulatoire), formation/qualification/expérience du lecteur)
- Le CNP-HGE considère-t-il que la prescription d'une exploration par capsule colique relève d'une consultation spécialisée ? (notamment en raison d'un refus devant être formulé à 2 reprises selon la saisine de la SFED)
- Le CNP-HGE estime-t-il nécessaire de compléter la liste des contre-indications/non-indications de capsule ?
- Une nouvelle préparation est-elle nécessaire en pratique lorsqu'une exploration par coloscopie optique doit compléter un examen préalable par capsule colique ? Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique sur ce sujet (émanant notamment de l'ONECC) ?

Place de la capsule colique dans la stratégie d'exploration colorectale

- L'appréciation de la place de la capsule colique faisait l'objet de divergences d'opinion entre le groupe de lecture et le groupe de travail de l'évaluation réalisée en 2013 par la HAS avec le CNP-HGE (surveillance post-polypectomie des sujets à risque élevé). Le CNP-HGE peut-il préciser les différents courants de pensée existant en son sein au sujet de la capsule colique ?
- Quelles sont les indications de capsule colique que le CNP-HGE juge valides ?
- Compte tenu des données d'efficacité/sécurité disponibles, le CNP-HGE estime-t-il qu'il est possible d'établir une hiérarchie entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle ? Si tel est le cas, veuillez détailler explicitement les arguments considérés (efficacité, sécurité, contre-indication spécifique, durée d'examen,...)
- Compte tenu des exclusions opérées par les investigateurs dans les études publiées, des contre-indications reconnues de capsule colique (notice technique) et des contre-indications du phosphate de sodium (RCP), quelle place pourrait occuper selon le CNP-HGE la capsule chez un patient pour qui le risque notamment anesthésique est jugé supérieur au bénéfice diagnostique d'exploration par coloscopie optique ? (« coloscopie contre-indiquée »)
- La FDA n'a pas retenu dans son autorisation de mise sur le marché le principe de prescription de capsule en contextes de coloscopie optique refusée ou contre-indiquée. Le CNP-HGE dispose-t-il d'arguments particuliers pouvant motiver une autre décision ?

Intégralité de la réponse adressée à la HAS par le CNP HGE le 25 janvier 2015

Par : le CNP HGE, la Commission capsule de la Société française d'endoscopie digestive, le Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique.

Rédacteurs : Robert Benamouzig, Christophe Cellier, Edouard Chabrun, Franck Cholet, Antoine De Leusse, Gabriel Rahmi, Sylvie Sacher Huvelin, Elia Samaha, Jean-Christophe Saurin.

1. Contexte d'exploration colorectale

- « **Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique française concernant la capsule colique (bilans détaillés de l'ONECC notamment) ?** »

L'Organisation nationale de l'endoscopie par capsule colique (ONECC) recueille depuis 2011 l'ensemble de l'activité de capsule colique en France dans le cadre des indications suivantes : contre-indication (en général temporaire, pour des raisons cardio-vasculaires et thrombo-emboliques), échec (pour des raisons de difficultés) et de refus argumenté de capsule colique. Fin 2014, 1273 examens étaient enregistrés. Le tableau 1 montre la répartition de ces examens par indication avec l'utilité clinique correspondante. Après 3 ans de pratique de la capsule colique en France, aucune complication n'a été rapportée dans le cadre de l'ONECC ce qui en fait un examen particulièrement bien toléré et à très faible risque de complications. A ce jour, 3 cancers colorectaux ont été détectés et traités dans cette cohorte, sachant que le recueil des résultats de la coloscopie est pour le moment incomplet. A ce jour, aucun cas de cancer colorectal non détecté par la capsule et identifié lors du suivi n'a été rapporté, mais comme indiqué ci-dessus le recueil du suivi et des résultats de la coloscopie n'est pas exhaustif. Des modes de préparation colique très différents ont été utilisés, avec une dominance de préparations à base de PEG 4 litres, et le résultat est une préparation adéquate selon l'estimation du gastroentérologue dans 80 % des cas.

Tableau 1 : bilan d'activité de l'ONECC à fin 2014.

Bilan fin 2014		Coloscopie incomplète	Refusée	Contre indiquée
Examens enregistrés avec indications	1273	432	421	418
Examens lus/ résultats complets	1209			
Examen complet (anus)	879 (72,7 %)			
Pts avec polype significatif	269 (22,2 %)	87 (20,1 %)	75 (17,8 %)	107 (25,5 %)
Pts avec polype	488 (40,3 %)	156 (36,1 %)	148 (35,1 %)	183 (43,7 %)

Au total les résultats de l'ONECC montrent :

- Le clair besoin d'un examen non invasif comme la capsule colique, dans les indications retenues, au vu de la courbe d'inclusion linéaire de l'observatoire, dans des conditions pourtant difficiles (pris en charge du coût de la capsule par le patient). Ces données de pratique sont en contradiction avec le rapport de la HAS (paragraphe 2.3.1 et 2.3.2) : au contraire de ce qui est présenté de façon très complexe dans le rapport, la réalité médicale clinique est très simple : chez des patients ayant une indication validée de coloscopie optique, et chez qui la coloscopie n'est soit pas faisable de façon complète, soit contre-indiquée pour des raisons d'anesthésie, la capsule colique est réalisable sans difficulté. Et cette situation clinique est fréquente en France.

- La faisabilité élevée et la grande acceptabilité de l'examen par capsule colique, tant du point de vue du patient que du médecin, avec une préparation satisfaisante ou excellente dans 80 % des cas.
- La rentabilité en termes de diagnostic de polype significatif, et ce quelle que soit l'indication (contre-indication, échec, refus de coloscopie).

Les données manquantes sont la corrélation entre coloscopie optique et capsule, ces données devant être recueillies et analysées en 2015. Cependant, les données de sensibilité et de spécificité de la capsule colique de seconde génération sont connues, validées et publiées.

- **« Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique française précisant les circonstances de refus ou de contre-indication de coloscopie optique ? »**

Le CRF électronique utilisé ne détaille pas les circonstances de contre-indication (IDM récent, embolie pulmonaire récente, thrombose veineuse profonde) temporaire en général de la coloscopie.

Une indication particulière correspond à la réalisation d'un examen de suivi /dépistage de cancer colorectal chez des patients à haut risque anesthésique comme les transplantés cardiaques. 2 cas ont été inclus dans l'ONECC avec cette indication spécifique qui devrait se développer dans le futur, en lieu et place d'une coloscopie optique.

Le CRF électronique utilisé par l'ONECC ne détaille pas les circonstances de refus de la coloscopie. Ces refus sont généralement rencontrés dans le cadre du dépistage du cancer colorectal généralisé (test *Hemoccult*[®] positif et refus de coloscopie) ou dans le cadre d'antécédents familiaux de néoplasie colorectale. Dans le cadre du test *Hemoccult*[®], des enquêtes de terrain ont été réalisées (Caroline de Pauw ; Santé Publique 2008/3 (Vol. 20), p249) sur des petits effectifs, montrant que les éléments de refus de coloscopie malgré un test positif sont l'inquiétude vis-à-vis du résultat, la perte de confiance dans le corps médical, la réalisation hors programme de dépistage d'un second test négatif.

- **« Le CNP-HGE a-t-il connaissance de données complémentaires d'efficacité et de sécurité consacrées à la capsule colique ? »**

L'efficacité

Nous n'avons pas trouvé de données complémentaires sur l'efficacité de la capsule colique. La démonstration de l'efficacité de la capsule colique de 2^{ème} génération a été faite lors de 3 études (1,2,3) qui la comparaient à la coloscopie optique. Les résultats de ces études qui regroupaient plus de 1000 patients étaient concordants en termes de sensibilité pour la détection de polypes de plus de 6 mm qui était respectivement de 89 % (1), 84 % (2) et 88 % (3). Par contre concernant la spécificité les résultats étaient plus discordants : 76 % (1), 64 % (2) et 82 % (3). Cette faible spécificité dans ces études était liée à une majorité de faux positifs générés par des différences d'appréciation de taille des polypes entre la coloscopie optique et la capsule colique (les 2 techniques avaient rempli leur rôle de détection des polypes et les différences minimes d'appréciation de la taille ne modifiaient pas le diagnostic final). Une minorité des faux positifs était liée à des polypes visualisés en capsule colique et non repérés en coloscopie optique dans la mesure où la coloscopie optique était considéré comme le gold standard. Mais on ne peut pas exclure qu'il puisse s'agir de faux négatif de la coloscopie optique. Aucun cas de cancer colorectaux n'était manqué par la capsule colique dans ces 3 études, mais n'étaient au total qu'au nombre de 10.

La sécurité

Nous n'avons pas retrouvé de données supplémentaires de sécurité sur la capsule colique qui est une technique sûre. On souligne ici que le prescripteur doit s'astreindre avant de prescrire une

capsule colique de s'assurer auprès des patients qu'ils ne sont pas porteur d'une sténose du tractus digestif afin de diminuer le risque de rétention de la capsule. La majorité des effets secondaires dans les études sont imputables à la préparation colique avec le problème du phosphate de sodium utilisé comme *booster*. Le phosphate de sodium doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'insuffisance rénale sous-jacente, présentant des troubles électrolytiques préexistants ou un facteur de risque de troubles électrolytiques (par exemple déshydratation, incapacité à boire des quantités suffisantes de liquides, hypertension ou autres affections traitées par des médicaments susceptibles d'entraîner une déshydratation : diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), et d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Cette déshydratation et cette hypovolémie peuvent être associées dans de rares cas à une insuffisance rénale aiguë. Lors de la prescription du phosphate de sodium, une attention particulière doit être portée aux contre-indications et à une bonne hydratation du patient avec des quantités suffisantes de liquides. L'alternative à l'utilisation du phosphate de sodium comme *booster* pourrait être le sulfate de sodium dont le profil de tolérance est meilleur. Dans l'étude Rex et al. (3) c'est le sulfate de sodium qui a été utilisé comme *booster* et parmi les 884 patients, le taux d'évacuation de la capsule colique était excellent (92%). Il faut attendre que cette étude soit publiée in extenso pour confirmer ces résultats.

1. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009;41:1026–31
2. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas Met al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:581–89
3. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC et al. Accuracy of PillCam COLON 2 for detecting subjects with adenomas \geq 6 mm. *Gastrointestinal Endosc*. 2013; 77: AB29

2. Conditions de réalisation de la capsule colique

- « ***Le CNP-HGE estime-t-il nécessaire de compléter les recommandations techniques publiées en 2012 par la SFED ? (notamment méthode de mesure, modalités précises de lecture (mode, vitesse,...), choix du lieu de réalisation (hospitalisation vs ambulatoire), formation/qualification/expérience du lecteur) »***

Méthodes de mesure

Depuis les recommandations techniques de 2008, le logiciel RAPID 8 a supplanté le logiciel RAPID4. Ce logiciel offre toujours des options de chromoendoscopie virtuelle (FICE), mais aussi des options de comparaison d'images entre elles (par exemple avec et sans coloration virtuelle, ou comparaison de 2 images de polypes pour préciser s'il s'agit de la même lésion vue 2 fois ou de 2 lésions différentes, ou de comparaison de lésion à un atlas).

La portée clinique de ces développements technologiques n'est cependant pas formellement évaluée, et ne fait pas aujourd'hui l'objet de recommandations nouvelles.

Modalités précises de lecture (mode, vitesse) :

Le logiciel RAPID 8 offre de nouvelles options :

- de lecture rapide (mode Quickview-déjà utilisé et complementary Quickview correspondant aux images non visualisées en Quickview)
- de lecture en « mosaïque » permettant de repérer d'emblée des lésions

La portée clinique de ces développements technologiques n'est cependant pas formellement évaluée, et ne fait pas aujourd'hui l'objet de recommandations nouvelles.

Choix du lieu de réalisation (hospitalisation versus ambulatoire) :

Cet examen peut s'envisager en externe (Adler SN, et al. Second-generation colon capsule endoscopy is feasible in the out-of-clinic setting. Surg Endosc. 2014;28:570-5). Cependant, le choix du mode de réalisation de l'examen tient compte de l'indication de l'examen et de l'état clinique du patient.

Ainsi, le mode ambulatoire de réalisation de la capsule colique sera privilégié pour les patients ayant des comorbidités nécessitant une surveillance le jour de l'examen (un tiers des cas chez des patients ayant une contre-indication à la vidéo-coloscopie sous anesthésie, essentiellement du fait de comorbidités cardiorespiratoires, selon l'ONECC). Parmi ces patients, une hospitalisation peut être envisagée la veille de l'examen pour optimiser la tolérance et la qualité de la préparation colique, notamment pour les patients très âgés ou ayant un handicap. Enfin, dans tous les autres cas, et en particulier pour les patients jeunes et actifs dont ceux réalisant un examen par capsule colique pour refus de la vidéo-coloscopie (un tiers des examens par capsule réalisés dans le cadre de l'ONECC), le mode externe sera privilégié.

Formation/qualification/expérience du lecteur : pas de modification

- **« Le CNP-HGE considère-t-il que la prescription d'une exploration par capsule colique relève d'une consultation spécialisée ? (notamment en raison d'un refus devant être formulé à 2 reprises selon la saisine de la SFED) »**

La prescription d'une exploration du colon par vidéocapsule doit être faite au cours d'une consultation avec un hépato-gastroentérologue. L'hépatogastroentérologue s'assure de la bonne indication de l'exploration du colon, de l'absence de contre-indications et explique au patient les modalités de l'examen, ainsi que les éventuels effets secondaires. L'explication de la préparation colique est un temps indispensable de cette consultation spécialisée. Il est clairement reconnu que la qualité de la préparation, liée au taux de détection des polypes colorectaux, dépend de la qualité des explications données lors de la consultation d'hépatogastroentérologue.

Le patient doit être parfaitement informé sur la coloscopie optique qui doit être l'examen de première intention pour l'exploration colique. L'hépatogastroentérologue doit évaluer le niveau de risque que représente la coloscopie sous anesthésie générale en tenant compte des comorbidités du patient.

Lorsque le patient refuse une coloscopie optique, il doit exprimer ce refus une seconde fois lors d'une nouvelle consultation avec un hépatogastroentérologue avant d'avoir une exploration du colon par vidéocapsule.

- **« Le CNP-HGE estime-t-il nécessaire de compléter la liste des contre-indications/non-indications de capsule ? »**

Sauf erreur de notre part, nous n'avons pas repéré dans le rapport une contre-indication importante qui est le trouble de la déglutition. En effet en cas de trouble de la déglutition, l'ingestion orale de la capsule colique expose le patient à une fausse route du dispositif dans les voies aériennes. Dans ce cas, l'examen est quand même réalisable, mais la capsule doit être larguée dans le duodénum lors d'une endoscopie digestive haute (la capsule est maintenue à l'extrémité de l'endoscope par un dispositif de largage prévu à cet effet ou par une anse panier).

Selon les recommandations du fabricant (Given imaging), l'endoscopie par capsule ne doit pas être utilisée chez les patients porteurs de dispositifs cardiaques implantés (pacemaker ou défibrillateur implantable). Parmi plusieurs études in vitro et in vivo sur des patients avec des dispositifs cardiaques implantés ayant eu une vidéocapsule, aucune interférence cliniquement significative a été remarquée (1). A l'inverse, la télémétrie sans fil peut provoquer des parasites sur l'enregistrement de la capsule d'endoscopie qui sont sans conséquence pour le patient et ne gêne

pas en général pas la qualité de l'examen. En conclusion, la réalisation d'une capsule endoscopique ne présente pas de risque de dérèglement des dispositifs cardiaques implantés.

- (1) Bandorski D, Höltgen R, Stunder D, Keuchel M et al. Capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverter defibrillators and left heart assist devices. *Ann Gastroenterol.* 2014;27:3-8.

- **« Une nouvelle préparation est-elle nécessaire en pratique lorsqu'une exploration par coloscopie optique doit compléter un examen préalable par capsule colique ? Le CNP-HGE dispose-t-il de données de pratique sur ce sujet (émanant notamment de l'ONECC) ? »**

Si une coloscopie est nécessaire après réalisation d'une capsule colique, celle-ci est toujours réalisée avec un délai qui tient compte (a) du délai de téléchargement puis de lecture de l'examen par vidéocapsule, puis (b) d'une consultation d'anesthésie, et enfin (c) d'un délai d'au moins 24h (soit en pratique 48h) entre la consultation d'anesthésie et la réalisation de l'examen. Dans l'expérience de l'ONECC, les vidéo-coloscopies étaient réalisées quasi systématiquement à distance de la capsule colique mais cette donnée n'a pas été intégrée dans le CRF (date de la capsule colique). Dans ces conditions, une nouvelle préparation colique est toujours nécessaire en vue de la vidéo-coloscopie. Dans la situation inverse, lors de l'étude sur la faisabilité de la capsule colique en échec de coloscopie (Pioche M, *Endoscopy* 2012, 44, 911) la capsule colique était réalisée dans la majorité des cas dans la foulée de la coloscopie incomplète, permettant de diminuer la préparation colique nécessaire pour l'examen par capsule.

3. Place de la capsule colique dans la stratégie d'exploration colorectale

- **« L'appréciation de la place de la capsule colique faisait l'objet de divergences d'opinion entre le groupe de lecture et le groupe de travail de l'évaluation réalisée en 2013 par la HAS avec le CNP-HGE (surveillance post-polypectomie des sujets à risque élevé). Le CNP-HGE peut-il préciser les différents courants de pensée existant en son sein au sujet de la capsule colique ? »**

A. Stratégie actuelle de positionnement des sociétés savantes et du CNP :

Le pré-rapport de l'HAS suggère implicitement que la capsule colique pourrait se positionner comme une alternative à la coloscopie. Ainsi page 47 du pré-rapport « la problématique de l'alternative à la coloscopie est mise en avant » au-delà cette observation soulève également et à nouveau la question du bien-fondé médical de la prescription d'une alternative à la coloscopie optique chez des sujets dont une majorité présente une lésion justifiant actuellement en France une biopsie exérèse endoscopique ». Les performances diagnostiques sont discutées question 2 du pré-rapport de l'HAS où il est mentionné « la perte de chance diagnostique à laquelle est exposé un sujet qui refuse la coloscopie ou qui ne peut en bénéficier s'il bénéficie de la capsule colique en lieu et place de la coloscopie ». Cette question reste théorique puisque lorsque la coloscopie peut être réalisée elle doit l'être et que c'est uniquement dans les situations où la coloscopie ne peut être réalisée que la capsule a une place. La capsule est à ce stade de son développement un examen utile pour l'exploration colique uniquement dans des situations où la coloscopie n'est pas indiquée ou ne peut être réalisée. Ceci correspond précisément à la demande des sociétés savantes et du CNP HGE qui considèrent la capsule comme une alternative de seconde intention à la coloscopie en cas de coloscopie incomplète ou en cas de refus réel de la coloscopie ou de contre-indication permanente ou temporaire à la coloscopie. Refus de coloscopie : Dans l'hypothèse d'un test de dépistage fécal positif et du refus ou de l'impossibilité de réaliser la coloscopie nécessaire, la capsule colique est un test de seconde intention. L'étude de Halloran et al. suggère l'intérêt d'une telle approche. Une étude française est actuellement en cours. La réalisation d'une capsule colique est à l'évidence une stratégie supérieure à l'absence de réalisation d'une autre exploration. Le rôle relatif du coloscanner et de la capsule colique dans

cette indication a été abordée par plusieurs études de petite taille, toutes critiquables méthodologiquement, mais qui montrent la supériorité ou la non-infériorité de la capsule colique sur le coloscanner. Coloscopie incomplète : En ce qui concerne les coloscopies incomplètes réalisées chez les sujets à risque élevé ou à risque moyen l'intérêt de la capsule colique n'a pas encore fait l'objet de recommandations comme le souligne le pré-rapport de l'HAS. Il n'en reste pas moins que dans cette indication la capsule colique est supérieure ou non-inférieure à la coloscopie virtuelle dans l'ensemble des études portant sur de faibles effectifs actuellement disponibles. L'indication du coloscanner ayant été retenue par l'HAS dans un précédent rapport il n'est pas légitime de ne pas retenir l'indication de la capsule colique qui est au moins équivalente et très probablement supérieure même lorsqu'on fait une analyse restrictive des données actuellement disponibles. Cancer colorectal : Le rapport souligne à juste titre l'absence de données suffisantes sur la sensibilité pour détecter les cancers coliques. Il n'a cependant été à ce jour rapporté aucun cas de défaut de sensibilité de la capsule colique pour détecter un cancer colique malgré une expérience maintenant accumulée de près d'une dizaine de milliers d'exams dans le monde. En particulier, aucun cas de cancer colorectal manqué par la capsule colique n'a été rapporté dans la cohorte ONECC à ce jour, sur 1200 patients français.

Question pour le futur : dépistage des patients à risque moyen ou élevé. La capsule ne peut être considérée aujourd'hui comme un test de première ligne pour le dépistage du cancer colorectal des patients à risque moyen. La sensibilité de la capsule pour la détection des lésions pré-néoplasiques coliques positionne cependant cette exploration comme un test potentiel à mieux évaluer dans cette indication. La spécificité de cette technique est aussi acceptable. Certains médecins ont ainsi dès à présent recours à la capsule comme test de dépistage pour eux même ou pour des proches. Seul le rapport cout-efficacité encore défavorable et la faible diffusion de la technique empêchent de considérer l'exploration par capsule colique comme un test de dépistage pour la population à risque moyen tout venant. L'augmentation de la participation au dépistage attendue discutée page 85 repose sur des données préliminaires issues d'enquête auprès des patients. Il est à noter qu'une étude en population est actuellement en cours en Hollande pour évaluer l'intérêt d'un dépistage par capsule colique dans une population à risque moyen. Ce projet est soutenu par des fonds gouvernementaux hollandais. La formulation des recommandations formulées par l'ESGE sur ce sujet est claire et ne semble pas « ambiguë » contrairement à ce qui est mentionné dans le pré-rapport. Cet élément d'appréciation « subjectif » devrait être omis du rapport. Le questionnement sur l'applicabilité des résultats disponibles présenté en annexe 4 est un questionnement réel. Les données de l'ONECC confirment que l'applicabilité est probablement bonne.

B. Remarques et discussion concernant les éléments stratégiques de positionnement abordés dans le rapport de la HAS :

• Utilité clinique de la capsule colique et positionnement

La conclusion (point 5.2.6 du pré-rapport) mentionne « la sélection documentaire associée à ce rapport n'a identifié aucune publication évaluant l'utilité clinique directe de la capsule colique c'est-à-dire évaluant l'influence de cet examen sur l'évolution clinique des pathologies coliques identifiées ». Il est à noter que l'utilité directe de la coloscopie reste elle aussi peu documentée et que celle de la coloscopie virtuelle ne l'est pas du tout malgré une antériorité et une diffusion sans rapport avec celle de la capsule colique. L'utilité clinique de la capsule colique est dès à présent reconnue par les praticiens français qui utilisent cette technique. Ainsi l'observatoire ONECC concerne plus de 1200 procédures toutes réalisées dans des situations cliniques de routine. Par ailleurs, il nous paraît très important, au contraire de ce qui est souvent fait dans de rapport, de bien distinguer les données concernant la capsule de première génération de celle de seconde génération. Les données concernant la capsule de deuxième génération sont les seules valables à ce jour puisqu'un véritable saut technologique a été réalisé et que cette technique est maintenant

la seule utilisée. L'assertion « l'intérêt diagnostique de la capsule colique doit donc être qualifié d'incertain » nous paraît difficilement défendable en 2014. La place de la capsule colique à l'étranger est présentée question 4. La place de la capsule au Japon pourrait être décrite, le Japon étant le pays où les techniques endoscopiques coliques sont les plus évoluées. Coloscopie virtuelle : Au point 5.3 il est à noter que la capsule est comparée dans une seule étude de façon directe à la coloscopie virtuelle (N = 50, Rondonotti et al). Il apparaît aussi inexact de dire qu'aucune comparaison statistique directe des performances de la capsule à celle de la coloscopie virtuelle ne peut être menée faute d'études réalisées en ce sens alors même que l'étude réalisée par Spada publiée en 2014 est présentée en détail au point 5.3.6 (cf ci –dessous). Stratégie à 3 examens : Page 86 il ne nous paraît pas raisonnable d'imaginer un positionnement de la capsule colique en troisième intention après une coloscopie virtuelle ou un lavement baryté. L'ensemble des données décrivant la sensibilité de ces 2 techniques montrant en effet qu'elle est inférieure (ou très inférieure pour le lavement baryté, technique parfaitement obsolète) ou au mieux équivalentes à celle de la capsule colique. La stratégie proposée dans le pré-rapport constituerait une perte de chance pour le patient. Rétenion : Le point de la rétenion colique discuté page 74 et 75 devrait être mieux discuté. Le taux de rétenion « dans la vraie vie » pourrait être précisé à partir des données de l'ONECC. Il est à noter qu'à ce jour aucun cas de rétenion de capsule colique ayant été associé à une occlusion n'a été rapporté.

• **« Quelles sont les indications de capsule colique que le CNP-HGE juge valides ? »**

La vidéo-capsule colique est une alternative à la vidéo coloscopie. Plusieurs études ont évalué la précision diagnostique de la vidéo-capsule colique comparée à la vidéo coloscopie. La sensibilité et spécificité pour la détection de polypes coliques de taille supérieure ou égale à 6mm sont, respectivement, de 84 à 89% et de 76 à 92% et pour les polypes de taille supérieure ou égale à 10mm, de 88% et de 89 à 90% (1, 2).

La vidéo capsule nous paraît indiquée en cas :

- 1 –d'échec de la coloscopie ou de coloscopie incomplète lorsque cela n'est pas lié à un défaut de préparation
- 2 –de contre-indication temporaire ou permanente à la coloscopie ou à l'anesthésie
- 3 –de refus de coloscopie par le patient, malgré des signes d'alarme, après lui avoir expliqué les limites de la vidéo-capsule colique.

Nous retenons ces indications sur les arguments suivants :

- Le travail français multicentrique de la SFED (3) a évalué l'apport d'un examen par VCC (Pillcam® Colon 1 et 2) chez 107 patients en échec de coloscopie (72%) ou contre indiqués (28%). L'apport diagnostique était de 33% au total. L'examen du colon était complet chez 83% des patients. Dans les indications de dépistage de tumeurs colo rectales, le taux de détection de polypes, de plus de 6 mm ou en nombre supérieur à 3, était de 31%. Dans les indications diagnostiques chez des patients symptomatiques, le taux de diagnostic utile était de 35%. A 1 an, 34 des 36 patients ayant une lésion dépistée en VCC ont bénéficié d'une vidéo coloscopie. 23 patients ont été traités (13 polypectomies, 1 héli colectomie et 8 traitements médicaux). En intention de traiter, l'examen par VCC avait un rendement de 34% et apparaît donc intéressant en comparaison au rendement estimé de la coloscopie virtuelle. L'analyse par sous-groupe n'a pas été réalisée dans cette étude.
- Une étude comparable roumaine mono centrique (4) a étudié la Pill cam Colon2 dans une population de patients (N=70) symptomatiques ou à risque élevé de cancer colon rectal suite à une coloscopie incomplète (N=30) ou refusant (N=37) ou contre indiqué (N=3) pour la vidéo coloscopie. Une lésion significative était retrouvée chez 23 (34%) des patients justifiant d'un

traitement chez 17 patients. L'examen du colon était complet chez 77% des patients. L'analyse par sous-groupe n'a pas non plus été réalisé dans cette étude.

- Une équipe grecque (5) a suivi prospectivement pendant 2 ans 75 patients après l'échec d'une vidéo coloscopie ou une coloscopie incomplète. Un tiers d'entre eux a eu une capsule colique le jour même, immédiatement après la vidéocoloscopie et deux tiers l'avaient à distance de la vidéocoloscopie. La capsule a permis de trouver 36% de lésions significatives supplémentaires lorsqu'elle était faite le jour même, et 48% lorsqu'elle était reprogrammée à distance. 84% des patients étaient prêts à refaire l'examen par capsule colique. Il n'a pas été noté de cancer colorectal pendant les deux ans de suivi.
- Une équipe espagnole (6) a, quant à elle, analysé prospectivement les données de 34 patients ayant eu une capsule colique après échec de vidéocoloscopie. Pour 20 d'entre eux (58,8%), la capsule colique a été contributive : 12 patients ont eu une capsule normale, 7 (20,5%) ont eu une prise en charge endoscopique ou chirurgicale pour des polypes ou cancer colorectaux et un patient a été pris en charge pour une maladie de Crohn.
- Créée en 2011, l'ONECC (7) est un observatoire réalisé sous l'égide de la SFED et du CREGG. L'ONECC a pour objectif de permettre l'emploi de la capsule colique par les hépato gastroentérologues dans le respect des bonnes pratiques notamment en matière de préparation et d'indications de la vidéo-capsule colique et enfin de recueillir des informations épidémiologiques de terrain (effets secondaires ou complications liés au dispositif). L'ONECC est un observatoire multicentrique (N=124).

Les indications de ces examens ont été vidéo-coloscopie incomplète, contre-indication liée aux comorbidités et refus de l'examen de vidéo coloscopie. Elles se répartissent à part pratiquement égale entre les 3 indications retenues. L'analyse par sous-groupe d'indication montre un taux de patients avec polype significatif de 20.1% (87/432 patients) en cas de coloscopie incomplète, de 17.8% (75/421 patients) en cas de refus de coloscopie et de 25.5% (107/418 patients) en situation de contre-indication la coloscopie.

Conclusions :

- Les données de l'ONECC et les résultats des études ci-dessus pourraient permettre ainsi de retenir la VCC comme l'exploration alternative en cas d'échec de coloscopie ou de coloscopie incomplète. L'étude de Spada (8) et al, montre que la VCC pourrait être supérieure à la coloscopie virtuelle dans cette même indication, faisant de la VCC un examen alternatif de premier choix.
- Concernant la contre-indication et le refus de vidéo coloscopie, les données de l'ONECC sont un argument essentiel alors qu'aucune autre étude n'a procédé à une analyse par sous-groupes d'indication.

On rappelle que ces 2 indications avaient été retenues par l'HAS (9) pour la réalisation d'une coloscopie virtuelle en janvier 2010.

Le groupe de travail avait retenu ces 2 dernières indications sur l'argument suivant : « ...il avait été initialement proposé au groupe de travail de se prononcer sur l'affirmation suivante : « La prévalence de lésions colorectales chez les patients ayant un test de saignement occulte positif s'oppose à tout remplacement de la vidéocoloscopie. » L'un des membres du GT a considéré cette affirmation trop restrictive, jugeant nécessaire de permettre dans ce contexte la réalisation d'une CV en cas de refus ou de contre-indication de la vidéocoloscopie. Son appréciation a été argumentée en rappelant que les patients ayant un test de saignement occulte positif doivent être considérés comme à haut risque de cancer colorectal, puisque 10 % d'entre eux ont un cancer colorectal (données INCa). Sur cette base, les autres membres du GT ont jugé que ces situations particulières constituaient à l'échelle individuelle une perte de chance importante. Le GT a alors souhaité que l'affirmation initiale intègre ces considérations. »

Ainsi en l'absence d'étude pour valider ces 2 indications de coloscopie virtuelle, l'HAS les avait donc retenus sur des arguments indirectes de risques/efficacité. Ce même argument pourrait permettre de retenir de la même manière la vidéocapsule colique dans ces 2 indications même si aucune étude n'a comparé la vidéocapsule colique à la coloscopie virtuelle dans les situations de contre-indication ou de refus de coloscopie.

Bibliographie :

1. Eliakim R, et al. Evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 1026-1031.
2. Spada C, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011 May 19.
- 3 - Pioche M, de Leusse A, Filoche B, Dalbies PA, Adenis Lamarre P, Jacob P et al. Prospective multicenter evaluation of the colon Pillcam videocapsule in the specific indication of colonoscopy failure or contra-indication. *Endoscopy.* 2012;44:911-6
- 4 - Negreanu L, babiuc R, Bengus A, Sadagurschi R. PillCam Colon 2 capsule in patients unable or unwilling to undergo colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;16;5:559-67.
- 5 - Triantafyllou et al, Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. *Gastrointest Endosc.* 2014 Feb;79(2):307-16. doi: 10.1016/j.gie.2013.07.061. Epub 2013 Sep 20.
- 6 - Alarcon-Fernandez et al, Effects of colon capsule endoscopy on medical decision making in patients with incomplete colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;11(5):534-40.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.016. Epub 2012 Oct 16.
- 7 - Saurin JC, Benamouzig R, Ponchon T. Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique : résultats à 2 ans de la pratique en France. Journée Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2014 CO.01.
- 8- - Spada C, Hassan C, Barbaro B, Lafrate F, Cesaro P, Petruziello L, et al. Colon capsule endoscopy versus CT-colonography in the evaluation of patients with incomplete traditional colonoscopy : a prospective comparative trial. *Gut.* 2014 Jun 24. pii: gutjnl-2013-306550. [Epub ahead of print]
- 9 - HAS. Coloscopie virtuelle. Méta-analyse des performances diagnostiques, indications et conditions de réalisation. Janvier 2010. Consultable sur : www.has-sante.fr

- **« Compte tenu des données d'efficacité/sécurité disponibles, le CNP-HGE estime-t-il qu'il est possible d'établir une hiérarchie entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle ? Si tel est le cas, veuillez détailler explicitement les arguments considérés (efficacité, sécurité, contre-indication spécifique, durée d'examen,...) »**

Efficacité :

L'efficacité de la capsule colique de première génération (VCC-1) en échec ou contre-indication de coloscopie a été évaluée en France dans une étude prospective multicentrique sur 17 sites. Parmi 107 patients inclus, 100 patients (62 symptomatiques et 38 dépistages) étaient analysables. La rentabilité diagnostique de la VCC-1 était de 33,6%, le taux de détection de polypes significatifs de 25% et l'impact thérapeutique direct de 21,5%. A noter la présence dans 11% des cas d'anomalies vasculaires ou muqueuses planes nécessitant une prise en charge spécifique. Le taux d'examen complet était de 93,5%. Une seule rétention de capsule au niveau du colon gauche a été notée. (Prospective multicenter evaluation of colon capsule examination indicated by colonoscopy failure or anesthesia contraindication. (Pioche M, de Leusse A, Filoche B, Dalbiès PA, Adenis Lamarre P,

Jacob P, Gaudin JL, Coulom P, Letard JC, Borotto E, Duriez A, Chabaud JM, Crampon D, Gincul R, Levy P, ben-Soussan E, Garret M, Lapuelle J, Saurin JC. *Endoscopy*. 2012 Oct; 44(10): 911-6.)

L'efficacité de la capsule colique de deuxième génération (VCC-2) a été évaluée en comparaison avec la coloscopie sur plus de 1000 patients dans 3 études princeps dont une étude israélienne (n=104), une étude multicentrique européenne sur 8 sites (n=117) et une étude multicentrique Nord-Américaine (n=884). La qualité de la préparation colique était acceptable dans 80% des cas en moyenne et le taux d'examen complet était d'environ 90% après 10h d'examen. La sensibilité poolée de la VCC-2 pour la détection des polypes de 5 à 9 mm était de 88% et la spécificité de 80%, alors que pour les polypes ≥ 10 mm, la sensibilité augmentait à 91% et la spécificité à 94%.

(Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006; 38: 963-970)

(Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 581-589)

(Rex DK, Adler SN, Aisenberg J et al. Accuracy of PillCam COLON 2 for detecting subjects with adenomas ≥ 6 mm. *Gastrointest Endosc* 2013).

D'un autre côté, l'efficacité de la coloscopie virtuelle en cas d'échec ou de contre-indication à la coloscopie a été évaluée dans une seule étude Américaine monocentrique sur 42 patients âgés de plus de 60 ans (12 contre-indications de coloscopie et 30 échecs). La procédure était optimale dans 90% des cas. Le taux de détection de polypes ≥ 5 mm était de 52%, (22 patients) mais 5/22 patients seulement ont eu une coloscopie derrière permettant la mise en évidence de 3 adénomes (chez combien de patients ?). Enfin, des anomalies significatives extra-coliques ont été retrouvées dans 62% des cas. (*Yucel Am J Roentgenol* 2008, 190, 145)

Il existe deux études publiées comparant directement capsule colique (VCC-2) et coloscopie virtuelle (CV) en cas d'échec ou de CI à la coloscopie. Dans la première étude (Spada 2015), 100 patients en échec de coloscopie complète ont eu un double examen par VCC-2 et CV. Le taux de détection de polypes ≥ 6 mm était de 18% en capsule et 6% en coloscopie virtuelle ($p < 0,001$); celui des polypes ≥ 10 mm était de 7% en capsule et 4% en coloscopie virtuelle ($p = 0,549$). Aucun cancer colique n'a été détecté après un suivi de 20 mois. (Spada Une autre étude (Rondonotti 2014) a été réalisée sur un petit effectif de 50 patients (et donc un nombre très limité d'examens positifs) ayant un test immunologique fécal positif. Dans cette seconde étude italienne, les performances des deux examens étaient identiques pour les polypes ≥ 6 mm (Se= 88,2%, Sp= 85% (pour la CV) et 88% (pour la VCC)), mais les patients préféraient la VCC-2 à la CV dans 78% des cas selon un questionnaire de satisfaction.

Ces études concluent donc à une nette supériorité de la capsule colique sur la coloscopie virtuelle (Spada), principalement expliquée par la non détection des lésions planes colorectales en coloscopie virtuelle (et ces lésions ont un rôle majeur en carcinogenèse colorectale) ou à son équivalence (Rondonotti) et à une meilleure acceptabilité de l'examen par capsule (Rondonotti).

- Spada C, Hassan C, Barbaro B, Iafrate F, Cesaro P, Petruzzello L, Minelli Grazioli L, Senore C, Brizi G, Costamagna I, Alvaro G, Iannitti M, Salsano M, Ciolina M, Laghi A, Bonomo L, Costamagna G. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut*. 2015 Feb; 64(2):272-81.)

- Rondonotti E, Borghi C2, Mandelli G3, Radaelli F3, Paggi S3, Amato A3, Imperiali G3, Terreni N3, Lenoci N3, Terruzzi V3, Baccarin A3, Martegani A2, Spinzi G3. Accuracy of capsule colonoscopy and computed tomographic colonography in individuals with positive results from the fecal occult blood test. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;12(8):1303-10.)

Sécurité d'utilisation

VCC :

Le risque de rétention de la VCC est très faible, qu'il soit au niveau de l'intestin grêle ou du colon. Il est estimé à environ 1-2% au niveau de l'intestin grêle, mais peut varier en fonction de l'indication de l'examen.

Dans l'étude multicentrique européenne (Spada et al. Gastrointest Endosc 2011), la complication essentielle a été la rétention de la VCC au niveau d'une sténose tumorale dans 3 cas (2,6 %). Toutes les VCC ont été extraites par endoscopie ou lors de la résection chirurgicale de la tumeur. Dans la même étude, les effets secondaires ont concerné 8 patients (soit 6,8 %) et ont été résolus en 24-48 heures. Il s'agissait dans 5 cas d'effets secondaires liés à la préparation et dans 2 cas d'une sensation de grande fatigue liée au jeûne. 1 patient a présenté de violentes douleurs après la coloscopie de contrôle

CV :

Aucune des 8 études observationnelles analysées dans le rapport HAS de 2010 (Coloscopie virtuelle, rapport d'évaluation, HAS 2010) ayant inclus 62 373 patients ne notifiât de complication létale. Des complications jugées graves par les auteurs étaient colligées chez 24 patients, soit une fréquence globale de 0,5‰, variant selon les études de 0‰ à 4,1‰. La complication potentiellement grave la plus fréquente était représentée par la perforation colique, dont la fréquence globale de 0,3‰ variait selon les études de 0‰ à 0,6‰. La fréquence globale de perforations opérées était de 0,13‰, variant de 0‰ à 0,34‰ selon les études. Le recours au traitement chirurgical de ces perforations s'avérait limité à un tiers des cas, mais avec de fortes variations inter-études (11-57%). D'autres complications exceptionnelles étaient décrites, parmi lesquelles des complications liées à la préparation (0,13‰) et des incidents cardiaques (0,11‰).

Contre-indications spécifiques

Il s'agit de contre-indications absolues ou relatives qui émanent d'avis d'experts pour chacune de ces techniques.

Pour la VCC

CI Absolues : sténose intestinale, adhérences, fistules intestinales, grossesse,

CI Relatives : trouble de la déglutition, dysphagie, diverticule oesophagien (Zenker), trouble sévère de la vidange gastrique, antécédent de radiothérapie pelvienne, antécédent de Chirurgie majeure du grêle ou du colon, pacemaker ou dispositif électro-magnétique implantable

Pour la CV

CI absolues : grossesse, suspicion de perforation colique, syndrome occlusif complet, sigmoïdite diverticulaire ou colite aiguë (colite inflammatoire en poussée, colite ischémique, infectieuse ou cause indéterminée, etc.), polypectomie d'une lésion supra-centimétrique ou mucosectomie récentes (< 2-4 sem)

CI relatives : antécédent récent de chirurgie abdominale ou herniaire, maladie inflammatoire chronique intestinale, lésions proctologiques hyperalgiques (fissure, abcès, cancer épidermoïde) ou lésions ano-rectales post-radiothérapie, lésion de l'ampoule rectale ou de la charnière rectosigmoïdienne (ulcération, tumeur, sténose), incontinence anale,

CI liées au patient : troubles mentaux compromettant la coopération du patient, insuffisance respiratoire sévère quelle qu'en soit la cause

(Coloscopie virtuelle - Rapport d'évaluation Haute Autorité de Santé / Service évaluation des actes professionnels / janvier 2010)

Durée de la procédure

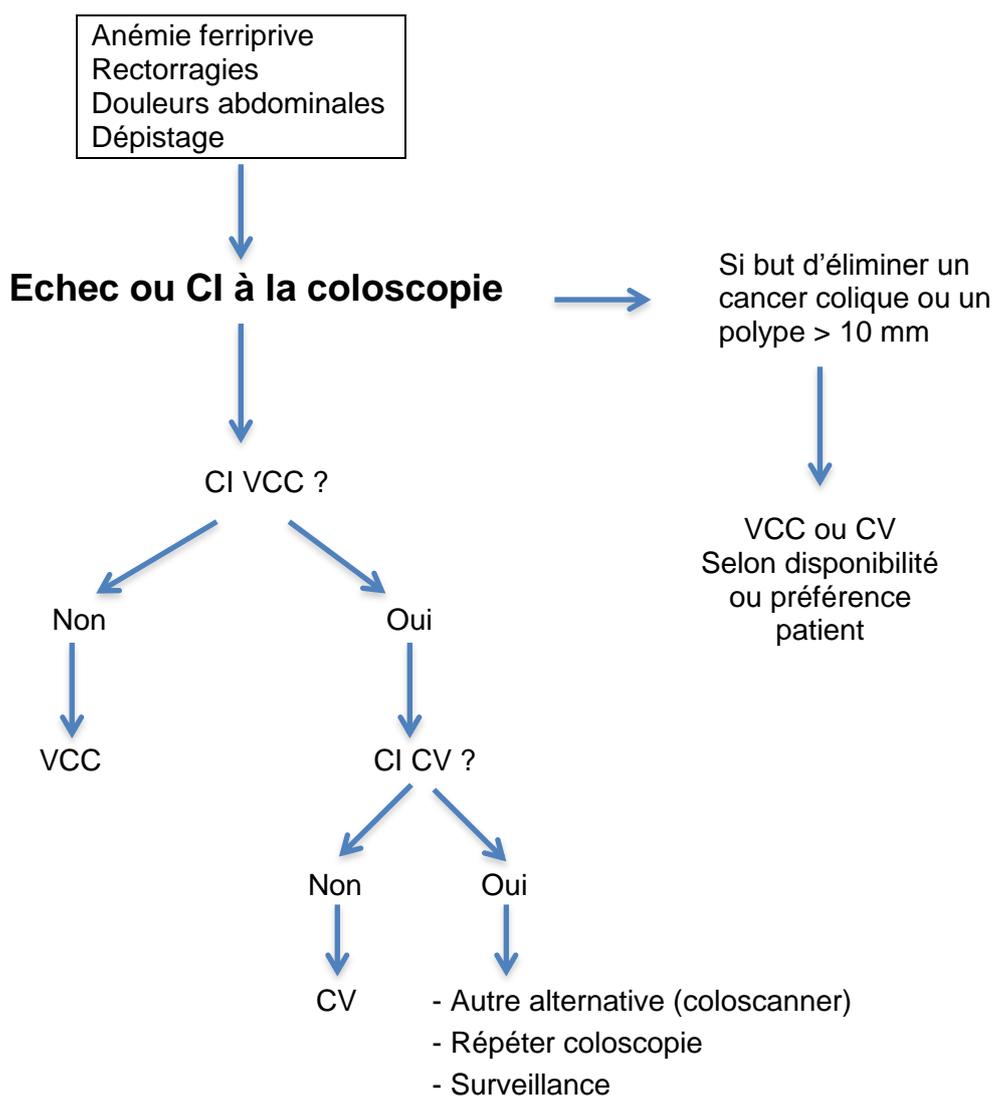
Dans les 3 études princeps sur la VCC-2, le taux d'examen complet était de 81% après 8h et 91% après 10h d'examen, ce qui signifie un temps moyen de procédure de 8 à 10h. Le temps de lecture est estimé selon l'ONECC à 50 min.

Pour la CV, le temps moyen de la procédure est d'environ 1h (?) avec un temps de lecture estimé à 21 min (Rapport HAS 2012).

L'avantage de la VCC par rapport à la CV, est qu'il est possible de réaliser cet examen chez soit une fois le boîtier installé et de ne revenir chez le médecin que le lendemain matin.

Choix de la technique alternative en cas d'échec / CI à la coloscopie :

Au vu de ces résultats, le choix d'une méthode d'exploration colique tiendra compte de la cause de cet échec de coloscopie, de l'indication d'exploration (type de lésion colique recherchée), des contre-indications de chaque examen alternatif et des comorbidités du patient. Nous proposons cet organigramme pour essayer de simplifier la décision à prendre quant à la nature de l'examen à proposer après échec ou CI à la coloscopie.



- **« Compte tenu des exclusions opérées par les investigateurs dans les études publiées, des contre-indications reconnues de capsule colique (notice technique) et des contre-indications du phosphate de sodium (RCP), quelle place pourrait occuper selon le CNP-HGE la capsule chez un patient pour qui le risque notamment anesthésique est jugé supérieur au bénéfice diagnostique d'exploration par coloscopie optique ? (« coloscopie contre-indiquée ») »**

Les contre-indications de la VCC sont pratiquement les mêmes que celles de la capsule grêlique (cf. question précédente), puisque les deux capsules ont les mêmes propriétés et une taille quasiment similaire.

En plus des contre-indications en rapport avec la capsule, il existe des contre-indications relatives à l'utilisation du phosphate de sodium (PNa) comme *booster*, quoique les doses utilisées pour la VCC soient plus faibles que celles utilisées pour la préparation colique. Pour des raisons de sécurité, toutes les contre-indications du PNa doivent être étendues à la VCC. Selon le RCP du PNa publié en 2012, les contre-indications du PNa sont les suivantes : insuffisance rénale cliniquement significative, hyperparathyroïdie primaire en association à l'hypercalcémie, décompensation cardiaque, ascite, présence ou suspicion d'une obstruction gastro-intestinale, mégacôlon congénital ou acquis, perforation, iléus, affection intestinale inflammatoire active

Ajoutons à cela le cas des personnes âgées de plus de 80 ans ainsi que les personnes en hypovolémie, ou prenant des médicaments pouvant occasionner une hypo-perfusion rénale comme les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine IEC. (Avis d'experts)

En pratique, chez un patient pour qui le risque notamment anesthésique est jugé supérieur au bénéfice diagnostique d'exploration par coloscopie optique, le choix de la VCC peut être justifié par le fait qu'il s'agit d'une technique non invasive, bien tolérée et rentable. En revanche, les patients ayant un risque anesthésique élevé sont en général ceux qui sont âgés ou qui ont des comorbidités rénales ou cardiaques associées. Dans ce cas, le PNa est également contre-indiqué. Bien qu'une étude ayant testé le PEG à la place du PNa en tant que *booster* montre que le taux d'expulsion de la VCC était plus élevé avec le PNa, le PEG reste la seule alternative dans ce cas.

Chez ces patients, la VCC sera surtout utile pour éliminer une pathologie tumorale colique qui nécessiterait une intervention chirurgicale et modifierait le pronostic du patient. En cas de lésion vasculaire ou inflammatoire, un traitement médical peut suffire. Enfin, si un ou plusieurs polypes étaient découverts, la décision de réaliser une coloscopie secondaire dépendra de la survie estimée du patient par rapport au risque de dégénérescence des polypes s'ils n'étaient pas enlevés. En estimant que le taux de détection de polypes > 5mm à la VCC est de l'ordre de 30 à 40%, et que la moitié de ces polypes sont à faible risque de dégénérescence ne justifiant pas de résection à moyen terme, la VCC pourrait éviter la réalisation d'une coloscopie chez environ 80 à 85% de ces patients.

- **« La FDA n'a pas retenu dans son autorisation de mise sur le marché le principe de prescription de capsule en contextes de coloscopie optique refusée ou contre-indiquée. Le CNP-HGE dispose-t-il d'arguments particuliers pouvant motiver une autre décision ? »**

Selon l'avis technique de la SFED (1) publié en 2012, plusieurs situations médicales, correspondant à des indications valides de la vidéocoloscopie selon les recommandations de l'HAS, peuvent relever d'un examen par Vidéo capsule colique :

1/ vidéocoloscopie incomplète, non liée à la présence d'une sténose organique colorectale ou un défaut de préparation (sauf en cas de prise incomplète du protocole de préparation par le patient).

2/ comorbidités sévères contre-indiquant la réalisation d'une vidéo coloscopie en raison notamment des risques et contre-indications liés à l'anesthésie.

3/ refus de l'examen de vidéocoloscopie après information du patient des risques de ne pas réaliser de vidéo coloscopie et des limites de la VCC.

La Food and Drug Administration (2, FDA) a autorisé, début 2014, la mise sur le marché de la 2^{de} génération de capsule. Cette autorisation est limitée à l'indication de coloscopie optique incomplète imputable à une raison technique et non à un défaut de préparation colique et dans l'unique contexte de recherche d'une lésion néoplasique.

La FDA n'a pas retenu dans son autorisation de mise sur le marché le principe de prescription de capsule en contextes de coloscopie optique refusée ou contre-indiquée.

Les arguments dans la littérature motivant une autre décision sont :

1/ Etudes de la VCC dans un contexte de vidéo coloscopie refusée ou contre-indiquée.

- Un travail français multi centrique de la SFED3 a évalué l'apport d'un examen par VCC (Pillcam® Colon 1 et 2) chez 107 patients en échec de coloscopie (72%) ou contre indiqués (28%). L'apport diagnostique était de 33% au total. L'examen du colon était complet chez 83% des patients. Dans les indications de dépistage de tumeurs colo rectales, le taux de détection de polypes, de plus de 6 mm ou en nombre supérieur à 3, était de 31%. Dans les indications diagnostiques chez des patients symptomatiques, le taux de diagnostic utile était de 35%. A 1 an, 34 des 36 patients ayant une lésion dépistée en VCC ont bénéficié d'une vidéo coloscopie. 23 patients ont été traités (13 polypectomies, 1 héli colectomie et 8 traitements médicaux). En intention de traiter, l'examen par VCC avait un rendement de 34% et apparait donc intéressant en comparaison au rendement estimé de la coloscopie virtuelle. L'analyse par sous-groupe n'a pas été réalisée dans cette étude.
- Une étude comparable roumaine mono centrique (4) a étudié la Pill cam Colon2 dans une population de patients (N=70) symptomatiques ou à risque élevé de cancer colon rectal suite à une coloscopie incomplète (N=30) ou refusant (N=37) ou contre indiqué (N=3) pour la vidéo coloscopie. Une lésion significative était retrouvée chez 23 (34%) des patients justifiant d'un traitement chez 17 patients. L'examen du colon était complet chez 77% des patients. L'analyse par sous-groupe n'a pas non plus été réalisée dans cette étude.
- Créée en 2011, l'ONECC (5) est un observatoire réalisé sous l'égide de la SFED et du CREGG. L'ONECC a pour objectif de permettre l'emploi de la capsule colique par les hépato gastroentérologues dans le respect des bonnes pratiques notamment en matière de préparation et d'indications de la vidéo-capsule colique et enfin de recueillir des informations épidémiologiques de terrain (effets secondaires ou complications liés au dispositif). L'ONECC est un observatoire multicentrique (N=124). Les indications de ces examens ont été vidéocoloscopie incomplète, contre-indication liée aux comorbidités et refus de l'examen de vidéo coloscopie. Elles se répartissent à part pratiquement égale entre les 3 indications retenues. L'analyse par sous-groupe d'indication montre un taux de patients avec polype significatif de 20.1% (87/432 patients) en cas de coloscopie incomplète, de 17.8% (75/421 patients) en cas de refus de coloscopie et de 25.5% (107/418 patients) en situation de contre-indication la coloscopie.

2/ Etude comparative de la VCC et de la coloscopie virtuelle par coloscanner :

En cas de contre-indication ou de refus de coloscopie, l'HAS6 recommandait en 2010 la réalisation d'une coloscopie virtuelle.

Seule une étude prospective publiée⁷ a comparé la Pillcam® COLON 2 à la coloscopie virtuelle après coloscopie incomplète. Le critère de jugement principal était le nombre de lésions manquées par la coloscopie incomplète. Les 2 examens de VCC et coloscopie virtuelle étaient réalisés le même jour et une nouvelle coloscopie était réalisée en cas de lésions significatives retrouvées par au moins l'un des examens. L'étude a inclus 100 patients La VCC était supérieure à la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes de plus de 6 mm (24.5% versus 12.2%), mais la différence n'est pas significative pour les polypes de plus de 10 mm. Cette étude a porté uniquement sur des patients ayant une coloscopie incomplète. D'autres études comparatives sont nécessaires.

En conclusion :

- Deux études prospectives ont évalué l'apport d'un examen par VCC chez des patients en échec ou contre indiqués ou refusant la coloscopie. L'absence d'analyse en sous-groupe ne permet pas d'apporter d'argument pour retenir l'une ou l'autre indication.
Par contre l'analyse des données de l'ONECC en sous-groupe montre un taux de patients avec polype significatif de 20.1% en cas de coloscopie incomplète, de 17.8% en cas de refus de coloscopie et de 25.5% en situation de contre-indication la coloscopie.
- En janvier 2010, l'HAS (6) a publié une méta-analyse des performances diagnostiques, indications et conditions de réalisation de la coloscopie virtuelle par coloscanner. L'HAS a retenu 3 indications : vidéocoloscopie incomplète, mais aussi comorbidités sévères contre indiquant la réalisation de la vidéocoloscopie et refus de la vidéocoloscopie après information du patient. Le groupe de travail avait retenu ces 2 dernières indications sur l'argument suivant : « ...il avait été initialement proposé au groupe de travail de se prononcer sur l'affirmation suivante : « La prévalence de lésions colorectales chez les patients ayant un test de saignement occulte positif s'oppose à tout remplacement de la vidéocoloscopie. » L'un des membres du GT a considéré cette affirmation trop restrictive, jugeant nécessaire de permettre dans ce contexte la réalisation d'une CV en cas de refus ou de contre-indication de la vidéocoloscopie. Son appréciation a été argumentée en rappelant que les patients ayant un test de saignement occulte positif doivent être considérés comme à haut risque de cancer colorectal, puisque 10 % d'entre eux ont un cancer colorectal (données INCa). Sur cette base, les autres membres du GT ont jugé que ces situations particulières constituaient à l'échelle individuelle une perte de chance importante. Le GT a alors souhaité que l'affirmation initiale intègre ces considérations. » En l'absence d'étude pour valider ces 2 indications de coloscopie virtuelle, l'HAS les avaient retenues sur des arguments indirectes de risques/ efficacité.
- Les données de l'ONECC, la comparaison à la coloscopie virtuelle et le rapport HAS 2010 sur la coloscopie virtuelle pourrait permettre, ainsi de retenir la VCC comme l'exploration de premier choix dans des contextes de coloscopie optique refusée ou contre-indiquée.

Bibliographie

1. de Leusse A, Saurin J, Sacher Huvelin S, Cholet F, Rahmi G, Heresbach D et al. Modalités de réalisation d'un examen par vidéocapsule colique en pratique clinique. Avis technique de la Société française d'endoscopie digestive. Acta Endosc 2012;42:9-12.
2. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k123666.pdf
3. Pioche M, de Leusse A, Filoche B, Dalbies PA, Adenis Lamarre P, Jacob P et al. Prospective multicenter evaluation of the colon Pillcam videocapsule in the specific indication of colonoscopy failure or contra-indication. Endoscopy. 2012;44:911-6
4. Negreanu L, babiuc R, Bengus A, Sadagurschi R. PillCam Colon 2 capsule in patients unable or unwilling to undergo colonoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2013;16;5:559-67.
5. Saurin JC, Benamouzig R, Ponchon T. Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique : résultats à 2 ans de la pratique en France. Journée Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2014 CO.01.
6. HAS. Coloscopie virtuelle. Méta-analyse des performances diagnostiques, indications et conditions de réalisation. Janvier 2010. Consultable sur : www.has-sante.fr
7. Spada C, Hassan C, Barbaro B, Lafrate F, Cesaro P, Petruziello L, et al. Colon capsule endoscopy versus CT-colonography in the evaluation of patients with incomplete traditional colonoscopy: a prospective comparative trial. Gut. 2014 Jun 24. pii: gutjnl-2013-306550. [Epub ahead of print]

Questionnaire du 13 mars 2015

L'étude de Rex *et al.* a été publiée *in extenso* à la fin janvier 2015 après la consultation des professionnels. La HAS a pris en compte ces nouveaux résultats en actualisant sa méta-analyse. Les parties du rapport ainsi modifiées sont jointes à ce questionnaire.

Questions

- Rex *et al.* font état d'une procédure particulière de validation des observations de capsule. Le CNP HGE souhaite-t-il émettre des remarques concernant l'analyse réalisée des modalités variées de comparaison des observations de capsule à la coloscopie optique (document joint, p 4-8) ?
- Le CNP HGE souhaite-t-il émettre des remarques concernant la nouvelle analyse de sensibilité associée à la méta-analyse principale et intégrant les résultats de Rex *et al.* (document joint, p 23-24) ?
- Rex *et al.* font état de capacités limitées de détection des polypes festonnés par la capsule colique ; ils concluent sur la nécessité d'études complémentaires pour formaliser la description de ces lésions et améliorer leur détection par capsule ; le CNP HGE souhaite-t-il commenter ces conclusions de Rex *et al.* ?
- Rex *et al.* mentionnent l'omission par le lecteur de capsule colique d'un des 4 cancers identifiés ; le CNP HGE souhaite-t-il commenter cette observation de Rex *et al.* ?
- Le CNP HGE indiquait dans sa réponse attendre la publication *in extenso* de Rex *et al.* pour statuer sur l'intérêt du picosulfate de sodium en tant que *booster* ; le CNP HGE peut-il préciser son avis compte tenu des nouveaux éléments apportés par Rex *et al.* ?

Intégralité de la réponse adressée à la HAS par le CNP HGE le 22 avril 2015

Le CNP HGE vous remercie de lui avoir transmis pour avis la version provisoire du rapport intitulé « Exploration par vidéocapsule colique : utilité clinique méta-analyse des performances diagnostiques, sécurité » de mars 2015, document dont la qualité technique est certaine.

Le CNP HGE est dans l'obligation de constater le manque de mise en perspective des analyses réalisées. Ce manque de mise en perspective rend les conclusions de ce rapport non recevable en l'état pour le CNP HGE.

Ainsi, l'hétérogénéité majeure des données soulignée par le rapport n'est pas une donnée que le CNP HGE peut retenir. Les chiffres de sensibilité rapportés par l'ensemble de la littérature disponible et citée dans le rapport concernant la capsule colique de 2ème génération sont ainsi très proches les uns des autres (faible hétérogénéité). Cette « hétérogénéité » est par ailleurs bien moindre que celles de la coloscopie ou de la coloscopie virtuelle.

L'analyse concernant la perte de chance diagnostique est erronée. L'indication proposée de la capsule colique est l'absence de possibilité de réalisation d'une procédure endoscopique classique. La perte de chance doit donc être comparée non à l'examen réalisé mais à l'absence d'examen possible ou accepté. Ce point n'est jamais présenté correctement dans l'ensemble du rapport.

Ce rapport nous apparaît construit comme si la capsule colique devait être utilisée comme un test diagnostique de première ligne ce qui n'est pas la revendication des sociétés savantes ayant soutenu ce test.

La comparaison de la sensibilité de la capsule à celle de la « coloscopie virtuelle » par scanner a été réalisée sur des données indirectes biaisées tandis que l'étude principale de Spada *et al.* n'a pas été retenue. Cette étude indique une supériorité de la capsule colique par rapport à la coloscopie virtuelle. Il est par ailleurs à noter que la littérature sur la coloscopie virtuelle repose sur des études où la sensibilité de la coloscopie n'était pas optimale (taux de détection des adénomes de l'ordre de 16 % très différent du taux rapporté dans les études capsule pouvant atteindre 35 %

comme celle de Rex et al). En réalité c'est la démarche intellectuelle elle-même qui derrière le caractère techniquement adapté de l'analyse nous apparaît comme intrinsèquement inadaptée. Il est ainsi probable que si la coloscopie avait été comparée à elle-même selon la méthodologie employée dans ce rapport, les incertitudes en termes d'hétérogénéité ou de performances diagnostiques moyennes par rapport aux performances individuelles auraient été similaires.

Nous ne comprenons pas pourquoi les chiffres utilisés dans la méta-analyse des données de sensibilité de la capsule ne sont pas ceux des publications originales (94 polypes de plus de 1 cm pris en compte pour l'étude de Rex au lieu de 111 détectés).

Le rapport présente d'autres inexactitudes ou affirmations erronées que nous ne souhaitons pas détailler pour vous dire notre grande opposition à ses conclusions.

Il est par ailleurs à noter que la capsule colique a été largement adoptée par la communauté hépato-gastro-entérologique française comme une technique utile. Cette technique a fait l'objet de recommandations internationales professionnelles mais aussi d'avis d'agence nationale comme cela est souligné dans le rapport (USA, Japon,...). L'ensemble de ces avis sont favorables.

Enfin, au-delà de ces arguments c'est surtout l'aspect médical « pratique » et éthique qui doit faire réviser les conclusions de ce rapport.

Les professionnels dans leur ensemble considèrent en effet qu'en l'absence de capacité à réaliser une coloscopie soit parce que la coloscopie répétée a été incomplète, soit parce qu'il est impossible transitoirement ou définitivement de réaliser une coloscopie, soit enfin lorsque le refus absolu de la coloscopie a été clairement signifié par la patient que la réalisation d'une capsule est une option valide.

Par ailleurs nous prenons bonne note du caractère reconnu par l'HAS de la sécurité de l'utilisation de la capsule colique, de la bonne reproductibilité de l'examen et du caractère bien préparé des procédures dans l'ensemble de la littérature comme d'ailleurs nous l'avons observé en pratique courante via l'observation ONECC. Il nous apparaît aussi important de souligner la possibilité de réalisation de cette procédure en externe, permettant de ne pas imposer d'arrêt de travail au patient. Il n'existe pas de surcharge pour le système de santé associé (pas d'utilisation de plateau technique ou d'autre procédure associée).

En résumé, le CNP HGE considère la vidéocapsule colique comme un examen efficient qui doit pouvoir être proposé dès à présent aux patients le nécessitant. La perte de chance importante qui pourrait être liée au retard dans la mise à disposition de cette technique pour les patients justifie cette attitude claire.

Dr Franck DEVULDER, *président du CNP HGE* ; Pr Franck ZERBIB, *vice-président SNFGE* ; Pr Pierre Michel, *secrétaire général FFCD* ; Dr Jean-Paul JACQUES, *secrétaire général adjoint* ; Dr Patrice PIENKOWSKI, *trésorier CNP HGE, FMC HGE* ; Dr Hervé HAGEGE, *trésorier adjoint CNP HGE, ANGH* ; Pr Robert BENAMOUZIG, *CDU HGE* ; Pr Jean-Christophe SAURIN, *ONECC* ; Dr François PIGOT, *SNFCP* ; Dr Jean-Christophe LETARD, *CREGG* ; Pr Victor DE LEDINGHEN, *AFF* ; Pr Dominique VALLA, *SNFGE* ; Pr Michel ROBASZKIEWICZ, *SFED* ; Dr Thierry HELBERT, *SYNMAD*

► **Conseil national professionnel de la radiologie française (G4, partie prenante)**

Questionnaire du 19 décembre 2014

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur l'importance de la formulation de vos réponses qui doivent représenter la position et l'intérêt général des membres du G4, être dûment argumentées et faire état des différents courants de pensée pouvant exister.

Le G4 est naturellement libre de transmettre tout argumentaire complémentaire qu'il jugerait utile pour éclairer l'avis que doit rendre la HAS.

- Le G4 dispose-t-il de données de pratique précisant le volume de coloscopies virtuelles réalisées en France ? Est-il possible de préciser le volume d'activité par indication de coloscopie virtuelle (coloscopie incomplète, refus d'un sujet à risque moyen,...) ?
- Des données complémentaires importantes concernant la coloscopie virtuelle et éclairant notamment ses capacités d'identification des cancers colorectaux et sa sécurité ont-elles été publiées depuis l'avis HAS de 2010 ? (joindre toute référence bibliographique que vous jugeriez utile)
- Compte tenu des données d'efficacité/sécurité disponibles, le G4 estime-t-il qu'il est possible d'établir une hiérarchie entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle ? Si tel est le cas, veuillez détailler explicitement les arguments considérés (efficacité, sécurité, contre-indication spécifique, durée d'examen,...)

Intégralité de la réponse adressée à la HAS par le CNP de la radiologie française le 27 janvier 2015

Nous faisons suite à votre demande en date du 19 décembre dernier, sollicitant le CNP de Radiologie pour recueillir son point de vue sur l'évaluation de la HAS « Exploration de la muqueuse colorectale par vidéo-capsule colique ».

Nous vous prions de trouver ci-joint la réponse du Conseil professionnel de la radiologie française au questionnaire qui lui a été adressé et qui a été complété par la SIAD (Société d'imagerie abdominale et digestive) et la SFR (Société française de radiologie).

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire dont vous auriez besoin.

Pr Jean-Pierre Pruvo, *président du Conseil professionnel de la radiologie française (G4), secrétaire général de la Société française de radiologie (SFR)*

Pr Jean-Pierre Tasu, *président de la Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD)*

1°) Le G4 dispose-t-il de données de pratique précisant le volume de coloscopies virtuelles réalisées en France ? Est-il possible de préciser le volume d'activité par indication de coloscopie virtuelle (coloscopie incomplète, refus d'un sujet à risque moyen,...) ?

Il n'y a pas d'acte spécifique permettant d'analyser cette pratique. Une enquête a été lancée par la Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD), sous-section de la SFR, mais la dispersion des sites utilisant cette méthode n'a pas permis d'obtenir d'information fiable. En considérant qu'en France la quasi-totalité des examens sont réalisés avec un insufflateur de CO₂, on peut se baser sur les consommables des deux fournisseurs principaux qui représentent plus de 90% du marché actuel. Ceci amène à une estimation de 25 000 examens par an. Les autres pays européens ont une consommation similaire à l'exception de la Belgique qui a un taux un peu plus élevé. Il ne nous est pas possible de distinguer les différentes indications : coloscopies incomplètes, risquées, refusées ou encore dépistage individuel.

2°) Des données complémentaires importantes concernant la coloscopie virtuelle et éclairant notamment ses capacités d'identification des cancers colorectaux et sa sécurité ont-elles été publiées depuis l'avis HAS de 2010 ? (joindre toute référence bibliographique que vous jugeriez utile)

Une série nationale multicentrique a été publiée depuis 2010 mais n'apportant pas de modification significative devant être prise en compte¹. Pour la sécurité, si l'on exclut les examens ne respectant pas les indications (réalisés après biopsie, en cas de hernie connue, en présence de maladie ulcéreuse ...) ou les recommandations techniques (insufflation excessive non contrôlée), le taux de perforation est très faible, inférieur à 0,02%².

3°) Compte tenu des données d'efficacité/sécurité disponibles, le G4 estime-t-il qu'il est possible d'établir une hiérarchie entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle ? Si tel est le cas, veuillez détailler explicitement les arguments considérés (efficacité, sécurité, contre-indication spécifique, durée d'examen, ...)

Aujourd'hui la vidéocapsule ne nous paraît pas apporter un bénéfice par rapport à la coloscopie virtuelle. Elle comporte un certain nombre d'inconvénients :

- La préparation beaucoup plus contraignante que celle de la coloscopie optique ou virtuelle n'est pas propice à l'acceptation par les patients qui refusent la coloscopie optique.
- Le taux d'échec est trop important pour une technique de seconde ligne censée répondre à un échec d'une coloscopie optique réalisée en première ligne. Elle ne peut pas non plus être proposée dans toutes les conditions (sténoses, pacemaker, ...)
- Le taux non nul de complication avec blocage de la capsule n'est pas non plus en faveur de cet examen.
- La difficulté de mesure des lésions peut entraîner leur sous-évaluation pouvant avoir des conséquences sur la prise en charge (82)
- La capsule colique est beaucoup plus onéreuse qu'un scanner sans injection. Il faudrait un réel bénéfice comparatif pour les patients afin de justifier une telle dépense supplémentaire. En effet, si la valorisation est similaire à celle de la capsule du grêle et si le chiffre annoncé de patients concerné est exact, le surcoût annuel serait comparable à au moins une cinquantaine d'équipements IRM supplémentaires sur la carte sanitaire.

La capsule a certainement un avantage, par rapport au scanner, dans la détection des lésions planes³ et des petites angiodyplasies.

En comparaison, la coloscopie virtuelle a aussi des inconvénients :

- Elle impose la mise en place d'une canule et une insufflation qui, potentiellement, en fin de procédure génère des coliques.
- Elle s'accompagne d'une exposition aux rayonnements ionisants, mais en proportion très réduite (de 5 à 10 fois) par rapport à un scanner conventionnel.

Mais elle peut aussi permettre de dépister d'autres anomalies (anévrisme de l'aorte, tumeur rénale en particulier). Elle peut aussi être réalisée dans la foulée de la coloscopie optique incomplète en bénéficiant de la même préparation permettant une prise en charge optimale des patients.

On ne disposait que d'une étude comparative à la coloscopie virtuelle, sur uniquement 50 patients, qui ne démontrait pas de supériorité en sensibilité et/ou spécificité et ce malgré l'utilisation d'une technique sub-optimale de la coloscopie virtuelle. Cependant une nouvelle étude monocentrique qui vient de paraître compare prospectivement 100 patients explorés conjointement par les deux techniques dans un contexte de coloscopie incomplète sans sténose. Elle montre une sensibilité accrue de la capsule pour les lésions planes et les lésions de moins de 10 mm³. Le taux d'échec de la capsule est moindre à celui des études similaires. Une plus large étude multicentrique est

certainement nécessaire mais il ne faut pas se baser uniquement sur la sensibilité et prendre en compte de façon plus large tous les autres critères.

On imagine bien que si un jour les deux alternatives sont proposées au choix des gastro-entérologues on aboutira vite au remplacement d'un grand nombre des indications de coloscopie virtuelle par la vidéocapsule.

La SFR souhaite donc, en accord avec les guidelines de nos deux sociétés européennes de radiologie et d'endoscopie, et en attendant des études comparatives multicentriques plus larges intégrant une dimension médico-économique, de maintenir la recommandation d'utiliser uniquement la coloscopie virtuelle dans ces contextes⁴.

Ceci est cohérent avec les recommandations européennes très récentes. Elles conseillent aussi d'inciter à la réalisation de la coloscopie virtuelle au décours immédiat de l'échec de coloscopie optique à condition qu'il ne s'agisse pas d'un échec par défaut de préparation et qu'il n'y ait pas eu de geste biopsique. Cela a l'avantage de ne pas imposer une deuxième préparation au patient et l'on profite également d'une hypotonie colique.

Enfin, il faut signaler que le nombre d'indications potentielles estimé dans le document à plus de 100 000 par an ne correspond pas au taux de recours actuel à la coloscopie virtuelle dans les mêmes contextes. Avant d'envisager un autre schéma, il y a probablement, en France, une meilleure information à faire, peut-être auprès des médecins généralistes, pour que les recommandations de l'HAS soient appliquées. On pourrait ainsi dès à présent espérer la détection plus précoce de lésions pour un coût abordable.

Références

1 - *Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial.* Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. *Lancet* 2013; 381: 1194–202.

2 - *Perforation rate in CT colonography: a systematic review of the literature and meta-analysis.* Bellini D, Rengo M, De Cecco CN, Iafrate F, Hassan C and Laghi A. *Eur Radiol.* 2014 Jul;24(7):1487-96.

3 - *Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial.* Spada C, Hassan C, Barbaro B, et al. *G. Gut.* 2015 Feb;64(2):272-81.

4 - *Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline.* Spada C, Stoker J, Alarcon O, et al. *Eur Radiol.* 2015 Feb;25(2):331-45.

► **Industriel concerné (partie prenante)**

Questionnaire du 19 décembre 2014 adressé à *Given Imaging*[®] puis *Covidien*[®]

- Pouvez-vous transmettre le protocole d'utilisation que *Given Imaging*[®] fournit aux praticiens ?
- Disposez-vous de données de diffusion en France du dispositif Pillcam 2[®] que vous accepteriez de rendre publiques dans le rapport HAS ?
- Disposez-vous de données d'efficacité/sécurité complémentaires ?
- L'étude présentée à la DDW en 2013 par Rex *et al.* n'a pas été publiée en intégralité ; cette étude a été pour partie détaillée à la FDA ; pouvez-vous préciser les éléments expliquant les divergences existant entre le résumé publié par Rex *et al.* et les résultats fournis à la FDA ? Pouvez-vous également préciser les raisons expliquant que cette étude n'ait pas été publiée en intégralité ? Pouvez-vous enfin transmettre les protocoles et résultats détaillés de cette étude à la HAS ?
- Dans quels pays, notamment européens, la capsule colique est-elle prise en charge par un système d'assurance maladie ? Quelles sont les conditions de cette prise en charge éventuelle (refus, contre-indication ou échec de coloscopie optique ? Examen durant hospitalisation ou en ambulatoire) ?
- Autorisez-vous la HAS à reproduire les illustrations figurant dans son rapport provisoire et concernant le dispositif que vous commercialisez ?

Réponse adressée à la HAS par *Covidien*[®] le 26 janvier 2015

Courrier d'accompagnement

Par courrier en date du 14 décembre 2014, vous nous avez transmis un document contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique par la Haute Autorité de Santé de l'évaluation de l'acte « Exploration de la muqueuse colorectale par vidéo-capsule colique ».

Dans ce cadre, vous nous avez demandé de vous transmettre certains éléments complémentaires et notamment le protocole technique d'utilisation de notre vidéo-capsule PillCamTM COLON2 ainsi que toute donnée de diffusion de celle-ci.

Nous avons donc l'honneur de vous transmettre par la présente l'ensemble de ces éléments :

- Document de synthèse de réponse à la SEAP / HAS [reproduit en intégralité ci-après]
- Notice d'utilisation
- Endoscopie capsulaire PillCamTM COLON2 - Instructions au Patient
- Endoscopie capsulaire PillCamTM COLON2 - Guide de l'utilisateur RAPID[®] v8.0
- Guide de placement des capteurs avec PillCamTM COLON2
- Fiche Technique Europharmat
- « Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial » ; Spada C, *et al.* Gut-BMJ; 2014;0:1–10.
- Résumé tabulé de l'étude de SPADA *et al.* du 26 juin 2014 ; Nous attirons votre attention sur l'étude de SPADA publiée en Juin 2014 qui nous semble importante quant aux questionnements que pose le pré-rapport de la HAS vis-à-vis de la place de la vidéo-capsule dans l'examen du colon, son efficacité, sa sensibilité et son utilisation.

Nous espérons que ces documents répondront à votre attente.

Nous restons à votre disposition et à celle de vos collaborateurs pour vous apporter toute information complémentaire.

Cyril PUC, *directeur remboursement*

Document de synthèse de réponse**FICHE TECHNIQUE / PROTOCOLE STANDARDISE**

Nom du produit : PillCam™ COLON 2

Type de produit : Vidéo capsule bi-tête à usage unique permettant de réaliser une exploration endoscopique du colon

	Référence	Description	Dénomination
Modèles et références :	FGS-0519	PILLCAM® COLON 2 CAPSULE, 10-PACK	Vidéo capsule bi-tête à usage unique permettant de réaliser une exploration endoscopique du colon
	FGS-0517	PILLCAM® COLON 2 CAPSULE, 1-PACK	Vidéo capsule bi-tête à usage unique permettant de réaliser une exploration endoscopique du colon

INDICATIONS

La plate-forme PillCam™ avec les capsules PillCam™ COLON 2 est destinée à la visualisation du côlon.

CONTRE INDICATIONS

La capsule vidéo PillCam™ COLON 2 est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Chez les patients soupçonnés de présenter une obstruction, un rétrécissement ou une fistule du tractus gastro-intestinal au vu des données cliniques ou du dossier médical et des examens préliminaires.
- Chez les patients ayant des stimulateurs cardiaques ou d'autres prothèses électro médicales.
- Chez les patients atteints de troubles de la déglutition.

Indications / Contre-indications/ Précautions**Remarque**

Cette procédure peut comprendre la prise de laxatifs et d'agents prokinétiques. Reportez-vous à l'étiquette de ces produits pour connaître leurs contre-indications

PRECAUTION:**Interactions médicamenteuses**

- Si le patient est sous traitement médical, il/elle doit consulter le médecin avant de pratiquer une endoscopie capsulaire PillCam™ COLON 2 du côlon.

Événements indésirables

- Les événements indésirables potentiels associés à l'utilisation de ce dispositif peuvent comprendre l'occlusion ou la perforation intestinale ainsi qu'une lésion ou un saignement des muqueuses.
- Cette procédure comprend la prise de laxatifs et éventuellement d'agents prokinétiques. Reportez-vous à l'étiquetage de ces médicaments pour connaître leurs effets indésirables possibles.

Stockage

- Les capsules vidéo PillCam™ COLON 2 doivent être stockées dans un lieu sec à une température inférieure à 30°C (86°F) et à l'écart de toute source magnétique. Pour éviter l'activation des capsules, conservez les capsules vidéo PillCam™ COLON 2 dans leur emballage jusqu'à utilisation.
- Même si elles sont stockées dans leur emballage d'origine et conformément aux recommandations, les capsules vidéo PillCam™ COLON 2 ne peuvent être conservées que pendant une période limitée. Veuillez noter la date de péremption des capsules.

Modalités de prescription et d'utilisation :**Mode d'emploi général**

- Pour obtenir des instructions détaillées sur la réalisation d'une endoscopie du colon par capsule PillCam™ COLON 2, se reporter au mode d'emploi de la plate-forme PillCam™ COLON 2.
- Fournir au patient les instructions à suivre avant d'ingérer la capsule.
- Préparer le DataRecorder.
- Imprimer les instructions à suivre après l'ingestion de la capsule et les remettre au patient.
- Préparer les capteurs.
- Déployer l'ensemble DataRecorder.
- Activer la capsule PillCam™ COLON 2 et l'apparier avec le DataRecorder.
- Délivrer la capsule vidéo PillCam™ COLON 2.
- Récupérer l'ensemble DataRecorder.
- Créer une vidéo RAPID.

Quels sont les effets de la capsule vidéo PillCam™ COLON 2 sur la vie quotidienne des patients ?

- Un ou plusieurs jours avant l'ingestion de la capsule, le patient commence un régime de préparation déterminé et prescrit par le médecin. Ce régime peut comprendre une modification du régime alimentaire, la prise de laxatifs et d'agents prokinétiques, ainsi que l'arrêt de toute médication, prise de vitamines et supplémentation en fer.
- Dans le cabinet du médecin, les capteurs seront placés sur l'abdomen du patient et connecté au DataRecorder, lequel sera porté par le patient pendant l'examen.
- Le patient recevra des instructions sur l'ingestion de la capsule vidéo PillCam™ COLON 2, ainsi que les instructions à suivre après l'ingestion de la capsule.
- Des alertes sur le DataRecorder préviendront le patient quand il devra se conformer aux instructions fournies et pourra ingérer un laxatif ou un agent prokinétique conformément à la prescription médicale.
- L'examen pourra durer jusqu'à 10 heures, mais pourrait se terminer plus tôt, en fonction de la rapidité d'excrétion de la capsule. Le médecin doit informer le patient lorsqu'il considère que l'examen est terminé.
- A la fin de l'examen, le SensorArray et le DataRecorder peuvent être retirés et restitués au médecin selon les instructions.

- La capsule vidéo endoscopique PillCam™ COLON 2 est jetable et sera excrétée de manière naturelle par le patient.

Composition du dispositif
et Accessoires :

Matériau

- Plastique biocompatible, sans latex
- Batteries sans mercure, Oxyde d'argent

Sécurité chimique

- Résiste à la dissolution de pH=2 à pH=8

Type de pile

- Batteries à l'oxyde d'argent

Température de fonctionnement

- 20–40°C

Absence de latex et de DEHP / Absence de produit d'origine animale ou biologique produit respectant la directive ROHS

MODE D'ACTION

Se référer aux guides d'utilisations précisés en Annexes B, C et D de ce document

- Annexe B : Endoscopie capsulaire PillCam® COLON - Instructions au Patient
- Annexe C : Endoscopie capsulaire PillCam® - Guide de l'utilisateur RAPID® v8.0
- Annexe D : Guide de placement des capteurs Avec PillCam® COLON 2

Données d'efficacité, de sécurité, diffusion du dispositif en France

1. Nombre de dispositifs vendus ou utilisés depuis sa diffusion en France et à l'international.

La vidéo-capsule PillCam® COLON 2 est utilisée dans plus de 50 pays en Europe, Asie, Europe Centrale, Amérique Latine, Amérique du Nord, Australie et Afrique.

- France
 - Nombre de cas pratiqués : Depuis 2011, 1200 patients ont bénéficiés de l'utilisation de PillCam® COLON 2 dont 300 en 2014
- A l'international en 2013: 9000 patients traités par PillCam® COLON 2
 - Europe : 5 600 patients traités (dont Italie 1994, Allemagne 543)
 - Japon : 1 867 patients traités
 - Autres : 1 000 patients traités

Volume total de vidéo-capsule PillCam™ COLON 2 dans 6 pays UE et Japon en 2013

PillCam™ COLON 2	
2013	
Country	Total
Germany	543
Spain	270
France	240
United Kingdom	158
Italy	1994
Netherlands	110
Japan	1867

2. Type de prise en charge dans les pays hors France

- Japon : Le système de santé Japonais, autorise l'utilisation de la procédure par PillCam® COLON 2, et prend en charge l'ensemble de la procédure qu'elle soit faite en hospitalisation ou bien hors hôpital.
- Allemagne: un code de prise en charge spécifique existe, OPS 1-656, qui couvre l'ensemble de la procédure d'exploration de la muqueuse colorectale par video-Capsule PillCam® COLON 2. Le montant global est de 1 493 €.

3. Matéiovigilance

La technologie PillCam™ COLON 2 est commercialisée en France depuis 2011. Elle est à ce jour commercialisé dans au moins 50 pays.

Un rapport des données de matériovigilance du dispositif PillCam™ COLON 2 en France et dans les 50 pays utilisateurs, a montré qu'il n'y a eu qu' 1 (une) déclaration à ce jour.

L'imputabilité au dispositif médical n'a pas été démontrée.

A ce jour, depuis 2011, plus de 25 000 dispositifs PillCam™ COLON 2 ont été utilisés dans le monde.

En France, sur la base des 1200 inclusions de l'ONECC entre 2011-2014, aucun incident ne s'est déroulé.

Le rapport effet thérapeutique / risque reste en faveur de l'utilisation de PillCam™ COLON.

4. Données d'efficacité de la vidéo-capsule PillCam™ COLON : Etude de SPADA et al. du 24 juin 2014 paru dans GUT-BMJ

Cette étude prospective, mono centrée double bras simple aveugle, avait pour critère principal l'analyse de l'efficacité, la tolérance et la sensibilité du diagnostic du colon par vidéo-capsule PillCam™ COLON 2 versus la colonographie virtuelle CT sur les patients ayant subi une coloscopie incomplète.

Le résumé tabulé de l'étude est en annexe G de ce document.

Les conclusions des auteurs, montrent :

- Les douleurs sont les principales raisons d'une coloscopie incomplète
- La région la plus fréquemment manquante dans les coloscopies est le colon ascendant
- La tolérance à 98% des 2 types d'examen (préparation pré examen et suivi de la procédure)
- L'efficacité comparable des 2 types d'examen. Les résultats obtenus avec la vidéo-capsule colique (CCE) et de la CT colonographie (CTC) ont été équivalents en efficacité quant à la reprise de patients ayant subi une coloscopie incomplète.
- Le bénéfice diagnostique supérieur de la Vidéo-capsule sur la CTC concernant les polypes de 6 à 9mm et les lésions non polypoïdes
- Qu'il n'y a aucun risque d'éviter une masse cancéreuse avec un suivi à 20 mois pour les 2 techniques
- Que la vidéo-capsule pourrait être l'examen de 1ère intention après une coloscopie incomplète

5. Point particulier de l'étude Rex et al. « Evaluation de l'exploration du colon par vidéo capsule PillCam™ COLON 2 »

Questions posées par la SEAP / HAS :

- L'étude présentée à la DDW en 2013 par Rex et al. n'a pas été publiée en intégralité ?*
- Cette étude a été pour partie détaillée à la FDA ; pouvez-vous préciser les éléments expliquant les divergences existant entre le résumé publié par Rex et al. et les résultats fournis à la FDA ?*
- Pouvez-vous également préciser les raisons expliquant que cette étude n'ait pas été publiée en intégralité ?*
- Pouvez-vous enfin transmettre les protocoles et résultats détaillés de cette étude à la HAS ?*

Réponses de la société Covidien :

- Le manuscrit de Rex et al. MA-204 (*Evaluation of Capsule Endoscopy with PillCam® COLON 2 in Visualization of the Colon*) a été accepté récemment pour publication. Il sera publié très prochainement d'ici 6 mois (été 2015). La société a donc pris le parti de ne pas publier les données de cette étude avant d'avoir obtenu l'autorisation de la part de la FDA, ce qui n'a pu aboutir qu'au bout de 1 an et très récemment.
- La base de données utilisée dans le manuscrit de Rex et al. et celle fournie pour soumission auprès de la FDA sont identiques.
La différence dans les résultats provient de la précision de la méthode analytique des données fournies.

Rex utilise une méthode statistique plus réaliste basée sur la précision spécifique de la vidéo capsule (comme décrit dans le protocole) et il a présenté des résultats démontrant la précision de la capsule pour la détection des polypes et des adénomes, corroborés par les résultats histologiques.

A contrario, l'analyse de la FDA a été plus restrictive ayant pris comme « gold standard » virtuellement la coloscopie. Or la coloscopie ne permet pas de fournir de taille précise et réaliste des polypes ni même d'éviter les faux positifs, quand bien même les images réelles (non virtuelles) de la vidéo capsule démontrent sans contestation les oublis ou manques fait par la coloscopie. De plus la FDA s'est concentrée uniquement sur la précision du produit pour les polypes uniquement.

- c. L'étude sera publiée en intégralité cet été comme expliqué dans le point a.
- d. Le protocole de l'étude MA-204 est lié à l'inscription de PillCam Colon 2 auprès de la FDA. Nous ne pouvons donc pas vous le procurer, étant la propriété de la compagnie

L'étude de Rex *et al.* ne pourra vous être transmise avant qu'elle ne soit publiée (cette année)

- **Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD, groupe de lecture, réponse du 24 janvier 2015)**

Contenu et lisibilité du rapport provisoire et confidentiel intitulé :

" Exploration par vidéo-capsule colique : utilité clinique, méta-analyse des performances diagnostiques, sécurité "

Décembre 2014

Nous vous saurions gré de bien vouloir répondre par l'affirmative ou négative aux questions formulées ci-dessous, en argumentant vos réponses négatives.

CONTENU D'ÉVALUATION

Estimez-vous que l'argumentaire transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés p29 à 33 du rapport provisoire.

Q1

Réponse :
OUI

L'objectif de ce rapport est d'établir un état des lieux précis de l'utilité clinique, des performances diagnostiques et de la sécurité de la capsule colique.

Cet objectif vous semble-t-il atteint ?

Q2

Réponse :
OUI

L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Q3

Réponse :
OUI

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises (en particulier concernant l'implication de votre spécialité en pratiques d'exploration colorectale) ?

Q4

Réponse : le type de préparation colique utilisé est un risque de complication si une chirurgie colique doit être envisagée dans un bref délai après l'exploration

LISIBILITE

Combien d'heures vous ont été nécessaires pour lire ce rapport provisoire ?

Q5

Durée de lecture : 2 heures

Remarques éventuelles :

Le rapport provisoire qui vous a été transmis a pour objectif de consigner en toute transparence l'ensemble des faits et opinions pris en compte par la HAS pour rendre son avis. Complémentairement, un résumé sous forme d'un texte court sera rédigé à l'issue de ce processus de consultation. Ce texte court est le document qui a pour objectif de faciliter l'appropriation rapide de l'argumentaire détaillé que vous avez relu.

Q6

Compte tenu de son objectif, l'argumentaire présenté dans le rapport provisoire qui vous a été transmis vous semble-t-il suffisamment clair ?

Veillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

OUI

REMARQUES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Q7

Réponse : je trouve qu'il y a là un effort considérable pour démontrer le caractère inutile voire dangereux de ce procédé. L'argumentaire concernant les possibles indications est, passez-moi l'expression, « tiré par les cheveux ». Je n'arrive pas à comprendre notamment comment la capsule peut être indiquée en cas de refus de la colo alors que celle-ci deviendra une nécessité en cas d'échec de la capsule ou de résultat suspect ou positif de la capsule. Le seul élément qui permettrait de se déterminer est la VPN d'une exploration négative de la capsule or pour déterminer cette sensibilité il faudrait comparer capsule et exploration complète en coloscopie

- **Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR, groupe de lecture, réponse du 25 janvier 2015)**

Contenu et lisibilité du rapport provisoire et confidentiel intitulé :

" Exploration par vidéo-capsule colique : utilité clinique, méta-analyse des performances diagnostiques, sécurité "

Décembre 2014

Nous vous saurions gré de bien vouloir répondre par l'affirmative ou négative aux questions formulées ci-dessous, en argumentant vos réponses négatives.

CONTENU D'ÉVALUATION

Estimez-vous que l'argumentaire transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Q1

Veillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés p29 à 33 du rapport provisoire.

Réponse : oui

L'objectif de ce rapport est d'établir un état des lieux précis de l'utilité clinique, des performances diagnostiques et de la sécurité de la capsule colique.

Q2

Cet objectif vous semble-t-il atteint ?

Réponse : oui

L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Q3

Réponse : totalement

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises (en particulier concernant l'implication de votre spécialité en pratiques d'exploration colorectale) ?

Q4

Réponse : Non (Anesthésie-Réanimation)

La CNAM est sans doute en mesure de préciser le ratio des anesthésies générales réalisées pour permettre une endoscopie colique.

LISIBILITE

Combien d'heures vous ont été nécessaires pour lire ce rapport provisoire ?

Q5

Durée de lecture : 5 heures

Remarques éventuelles : aucune

Le rapport provisoire qui vous a été transmis a pour objectif de consigner en toute transparence l'ensemble des faits et opinions pris en compte par la HAS pour rendre son avis. Complémentairement, un résumé sous forme d'un texte court sera rédigé à l'issue de ce processus de consultation. Ce texte court est le document qui a pour objectif de faciliter l'appropriation rapide de l'argumentaire détaillé que vous avez relu.

Q6

Compte tenu de son objectif, l'argumentaire présenté dans le rapport provisoire qui vous a été transmis vous semble-t-il suffisamment clair ?

Veillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse : oui

REMARQUES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Q7

*Réponse : **Les références ne sont pas données in extenso** et ne facilitent donc pas la tâche du relecteur*

Annexe 10. Estimation de la balance bénéfique/risque de la capsule colique

► Estimation du « bénéfique » de capsule colique

L'impact de la capsule colique sur la mortalité par cancer colorectal n'a fait l'objet d'aucune étude, ni ne semble faire l'objet d'étude en cours. Le bénéfice clinique direct de la capsule colique est donc inconnu. Le taux de cancers objectivés en pratique peut être alors utilisé comme critère de substitution (pronostic et traitement connus en fonction du stade de cancer identifié). La seule appréciation disponible correspond à celle décrite par le CNP HGE et l'ONECC qui rapportent que 2,4 cancers ont été identifiés pour 1 000 explorations par capsule réalisées en pratiques françaises (3/1 273 examens recensés ; IC 95 % : 0,5-6,8 ‰).

Une autre analyse complémentaire, strictement exploratoire et plus complexe d'interprétation, peut être envisagée. Cette analyse consiste à estimer, en l'absence d'étude directe, l'impact préventif potentiel des polypes identifiés par la capsule colique. Le taux de détection des polypes colorectaux, décrits dans la littérature et en pratiques françaises ne constitue toutefois qu'un critère indirect et non un critère de substitution (pas de lien démontré entre l'identification d'un polype par capsule colique et une évolution clinique favorable ; concordance de taille imparfaite avec la coloscopie optique). Comme l'a souligné le CNP HGE dans sa réponse, il n'existe pas de projection indirecte univoque de ce taux de détection de polypes en termes de bénéfices cliniques potentiels : la CDU HGE²⁰⁰ (156) et l'Inca précisent en effet qu'une faible minorité²⁰¹ des polypes subiraient une transformation maligne sur 10 à 15 ans (70 % des polypes sont décrits comme adénomateux, étant mentionné que 3 (INCa) à 25 (CDU HGE) pour 1 000 adénomes subiraient une transformation maligne en 10 à 15 ans) ; en outre, l'éventualité d'un bénéfice préventif au long cours dépend de l'espérance de vie du patient considéré et s'évalue donc difficilement de manière globale. Sous ces réserves principales et considérant l'observation rapportée par le CNP HGE de 40 % de polypes toute taille suspectés au sein des 1 273 examens de capsule réalisés depuis 2011, il pourrait être alors estimé que ces examens ont prévenu le développement sur 10 à 15 ans de 0,84 à 7 cancers pour 1 000 examens de capsule colique réalisés.

Il n'existe pas d'étude publiée permettant de comparer définitivement le bénéfice clinique de la capsule colique à celui de la coloscopie virtuelle. La comparaison indirecte réalisée par la HAS à défaut et à titre exploratoire pourrait être défavorable à la capsule colique (Tableau 9) : pour rappel et contrairement à la coloscopie virtuelle, les capacités d'identification des cancers par capsule colique ne sont en effet pas connues ; la capsule colique pourrait en outre faire l'objet d'une moindre spécificité de détection des polypes colorectaux, ce qu'il convient de prendre en compte sachant qu'une majorité de patients ne sont pas porteurs de lésion (faux positif de capsule colique source au final d'un risque de surcoût et d'un sur-risque si une coloscopie optique venait à être motivée « à tort »). L'hétérogénéité des estimations diagnostiques associées à ces deux examens s'oppose toutefois à toute conclusion définitive et motive la nécessité d'étude comparative directe.

► Estimation du « risque » de capsule colique

L'appréciation du risque d'exploration par capsule est des plus complexes à établir, en l'absence de registre de sécurité publié. Certains risques peuvent être estimés de façon préliminaire à partir des études d'efficacité publiées. L'étude française de PHRC a rapporté la survenue d'un décès lié à la phase de préparation colique associée à la capsule colique. La létalité brute observée en considérant en bloc l'ensemble des données publiées et non les résultats par étude (attitude non conservatrice) serait ainsi de 0,4 ‰ (IC 95 % : 0,009-2 ‰), soit le double de celle associée à la coloscopie optique. Dans ces études d'efficacité, le risque de rétention est présenté comme autre

²⁰⁰ CDU HGE : collégiale des universitaires en hépato-gastroentérologie.

²⁰¹ <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/differents-types-tumeurs-colorectales/les-tumeurs-begnines-du-colon>

événement indésirable potentiel de capsule colique. Ces études ne permettent d'estimer de façon préliminaire que le risque de rétention nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique. Ce risque est estimé à 2,1 ‰ (IC 95 % : 0,8-5 ‰). Les séquelles et les conséquences médico-économiques de ces événements ne sont toutefois pas établies, complexifiant ainsi sa prise en compte.

Le CNP HGE précise qu'aucune complication n'a été objectivée en pratiques françaises sur les 1 273 examens recensés par l'observatoire en vigueur (ONECC). Les règles de vigilance sanitaire établies (92) conduisent alors à estimer à partir de ces observations le risque individuel d'évènement indésirable grave mais rare à 0 à 3/1 273 soit 0 à 2,4 ‰. Le risque global de « rétention » est en outre estimé à 1 à 2 % par le CNP HGE.

Il n'existe pas de comparaison directe et concluante de la sécurité de capsule colique à celle de coloscopie virtuelle. A défaut, les éléments de comparaison indirecte et exploratoire de la sécurité de capsule colique à celle de coloscopie virtuelle ne paraissent pas favorables à la capsule colique, aucun événement létal n'étant notamment associé à la coloscopie virtuelle (Tableau 9). Il convient en particulier de souligner l'expérience supérieure acquise avec la coloscopie virtuelle en termes sécuritaires (> 100 000 sujets recensés).

Liste des tableaux

Tableau 1.	Incidences estimées des principales complications associées à la coloscopie optique.....	8
Tableau 2.	Principales différences techniques entre les deux générations de capsule colique commercialisées par la société <i>Given Imaging</i> [®]	16
Tableau 3.	Caractéristiques principales des études identifiées décrivant l'utilité clinique indirecte de la capsule colique.	38
Tableau 4.	Estimations d'utilité clinique indirecte de la capsule colique dans les séries de cas identifiées en date de ce rapport.....	40
Tableau 5.	Effectifs d'études et de sujets inclus dans les études estimant les performances diagnostiques de la capsule colique.	54
Tableau 6.	Méta-analyse par modèle bivarié des sensibilités et spécificités de capsule colique.....	60
Tableau 7.	Impact des analyses de sensibilités sur les estimations de sensibilités et spécificités « moyennes » de capsule colique obtenues par un modèle bivarié de méta-analyse (intervalle de précision à 95 % associé à chaque estimation « moyenne » présentée).....	63
Tableau 8.	Sensibilités/spécificités moyennes « <i>per patient</i> » de coloscopie virtuelle (HAS, 2010) et de <i>Pillcam Colon 2</i> [®] (HAS, 2015) estimées dans les deux cas par modèle aléatoire de méta-analyse.....	65
Tableau 9.	Estimations moyennes d'efficacité/sécurité établies par ce rapport et par celui consacré en 2010 à la coloscopie virtuelle.	107
Tableau 10.	Synthèse des recommandations d'exploration colique en contexte de dépistage du cancer colorectal.	115
Tableau 11.	Synthèse des recommandations d'exploration colique « diagnostique ».	117
Tableau 12.	Application du <i>QUADAS 2</i> à l'évaluation des risques de biais associés aux cohortes diagnostiques impliquant la capsule colique.	125
Tableau 13.	Schéma général et indépendance des études diagnostiques sélectionnées.	128
Tableau 14.	Evaluation selon les recommandations du <i>QUADAS 2</i> des risques de biais associés aux essais diagnostiques sélectionnés.....	129
Tableau 15.	Application du <i>QUADAS 2</i> à l'évaluation de l'applicabilité des cohortes diagnostiques impliquant la capsule colique.	131
Tableau 16.	Principaux caractères épidémio-cliniques des sujets inclus par les études diagnostiques sélectionnées.	132
Tableau 17.	Protocole de préparation colique associé aux explorations par capsule et par coloscopie optique dans les études sélectionnées.	136
Tableau 18.	Qualité de préparation colique associée aux explorations par capsule et par coloscopie optique dans les études sélectionnées.	137
Tableau 19.	Caractéristiques techniques principales des examens par capsule colique recensés par les études diagnostiques sélectionnées.	142
Tableau 20.	Modalités de lecture des examens par capsule colique recensés par les études diagnostiques sélectionnées.	143
Tableau 21.	Eléments publiés de description des procédures techniques de coloscopie optique mises en œuvre dans les études sélectionnées.	145
Tableau 22.	Evaluation selon les recommandations du <i>QUADAS 2</i> de l'applicabilité des essais diagnostiques sélectionnés.	147

Liste des figures

Figure 1.	Champs d'indications des coloscopies optiques réalisées en France selon l'enquête diligentée par la Société française d'endoscopie digestive (SFED) en décembre 2011.....	7
Figure 2.	Place potentielle selon la SFED de la capsule colique dans la stratégie actuelle d'exploration colique.	12
Figure 3.	Principales étapes d'une exploration par capsule colique (avec l'aimable autorisation de Covidien®).	17
Figure 4.	Interaction attendue entre la coloscopie optique et la capsule colique et critères d'évaluation de la capsule définis en conséquence.....	24
Figure 5.	Critères et champs d'évaluation de la capsule colique retenus en réponse à la demande de la SFED.....	29
Figure 6.	Estimations du taux de sujets explorés pour dépistage soumis à l'issue de leur examen par capsule à une polypectomie d'une lésion qualifiée de « significative » (polype ≥ 6 mm ou ≥ 3 polypes).	39
Figure 7.	Estimations du taux de sujets symptomatiques soumis à l'issue de leur examen par capsule à un traitement en lien avec leur motif initial d'exploration (traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical).....	39
Figure 8.	Estimations du taux de sujets symptomatiques ayant fait l'objet après capsule d'une polypectomie pour lésion fortuite (polype ≥ 6 mm ou ≥ 3 polypes).	39
Figure 9.	Estimations du taux de sujets pour qui une exploration colorectale complémentaire était recommandée à l'issue de leur examen par capsule.	39
Figure 10.	Prévalences des polypes et des cancers colorectaux rapportées à l'effectif de chaque étude estimant les performances diagnostiques de capsule colique.	50
Figure 11.	Estimations des performances diagnostiques <i>per patient</i> de la 1 ^{ère} génération de capsule colique (« Pillcam Colon 1 ») exprimées selon la taille de polype considéré (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) ; <i>Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane</i>	56
Figure 12.	Estimations des performances diagnostiques <i>per patient</i> de la 2 ^{nde} génération de capsule colique (« Pillcam Colon 2 ») exprimées selon la taille de polype considéré (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) ; <i>Review Manager v 5.3, collaboration Cochrane</i>	57
Figure 13.	Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des estimations fournies par étude (points évidés) et par génération (colonnes) des performances diagnostiques de la capsule colique (IC 95 % associé à chaque estimation ponctuelle représenté sous forme d'une ellipse en trait plein ; logiciel R, v 3.1.1, package « mada »).	58
Figure 14.	Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des sensibilités/spécificités individuelles de capsule de 2 ^{nde} génération (triangles évidés) et des couples de sensibilité/spécificité « moyennes » associés à leur intervalle de précision à 95 %, estimées par modèle bivarié (point évidé associé à une ellipse en trait plein) ; courbe SROC (courbe en trait plein) ; (logiciel R v 3.1.1, package « mada »).	61
Figure 15.	Sensibilités/spécificités moyennes « <i>per patient</i> » de coloscopie virtuelle (HAS, 2010 ; carré évidé) et de capsule Pillcam Colon 2 [®] (HAS, 2015 ; rond plein) estimées par un modèle aléatoire de méta-analyse ; intervalles de précision à 95 % associés (trait plein).	66
Figure 16.	Représentation dans le plan ROC (abscisse, « false positive rate » = (1-spécificité) ; ordonnée : sensibilité) des capacités de détection des polypes ≥ 6 mm de la capsule colique de 2 ^{nde} génération (5 études) et de la coloscopie virtuelle (18 études).	67
Figure 17.	Distribution du nombre d'études associant la procédure de capsule colique à une proportion variable d'événements indésirables imputés au dispositif ingéré ou à sa préparation.	74
Figure 18.	Apparences morphologiques principales des lésions de la muqueuse colorectale.	113
Figure 19.	Tableau de contingence des performances diagnostiques de la capsule colique.	120

Références

1. Société française d'endoscopie digestive, de Leusse A, Saurin JC, Sacher Huvelin S, Cholet F, Rahmi G, *et al.* Modalités de réalisation d'un examen par vidéocapsule colique en pratique clinique. Avis technique de la Société française d'endoscopie digestive. *Acta Endosc* 2012;42:9-12.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461130/fr/endoscopie-digestive-2004-argumentairepdf
3. Société française d'endoscopie digestive. Informations médicales avant des endoscopies digestives. Paris: SFED; 2014.
4. Fireman Z, Kopelman Y. The colon - the latest terrain for capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2007;39(10):895-9.
5. Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Bizzotto A, Spada C, Costamagna G. Colon capsule endoscopy: advantages, limitations and expectations. Which novelties? *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(4):99-107.
6. Haute Autorité de Santé. Coloscopie virtuelle. Méta-analyse des performances diagnostiques. Indications et conditions de réalisation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923748/en/coloscopie-virtuelle-rapport
7. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de santé (EPS) : HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1637246/en/actualisation-du-referentiel-de-pratiques-de-l'examen-periodique-de-sante-epsdepistage-et-prevention-du-cancer-colorectal
8. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel des hépato-gastro-entérologues, Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif. Protocole de surveillance post-polypectomie (hors contexte génétique). Élaboré sur la base des recommandations britanniques (UK 2010), américaines (US 2012) et européennes (EU 2012). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/protocole-surveillance-polypectomie_v8.pdf
9. Institut national du cancer. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Polypose adénomateuse familiale et polypose liée à MYH. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCA; 2009.
10. Institut national du cancer. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC / Lynch. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCA; 2009.
11. Institut national du cancer. Les cancers en France. Edition 2013. Boulogne-Billancourt: INCA; 2014.
12. Société française d'endoscopie digestive, Beau P, Gay G, Arpurt JP, Boustière C, Boyer J, *et al.* Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. Paris: SFED; 2004.
13. Société française d'endoscopie digestive, Barthet M, Gay G, Sautereau D, Ponchon T, Napoléon B, *et al.* Surveillance endoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris: SFED; 2004.
14. Société française d'endoscopie digestive. Hémorragie digestive basse aiguë. Consensus en endoscopie digestive. Recommandations de la SFED. Paris: SFED; 2010.
15. Société française d'endoscopie digestive. Technique et indications des biopsies lors de la coloscopie. Paris: SFED; 2007.
16. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel des hépato-gastro-entérologues, Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif. Protocole de surveillance coloscopique post-polypectomie. Points clés et solutions. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1695399/fr/argumentaire-coloscopie-post-polypectomie
17. Sieg A. Colon capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal neoplasms. *Expert Rev Med Devices* 2011;8(2):257-61.
18. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Une étude de l'Assurance Maladie sur la pratique des coloscopies en France. Point d'information du 6 décembre 2012 [En ligne] 2012.
<http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/etudecoloscopieenfrance.pdf>
19. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014. Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004). Paris: CNAMTS; 2013.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2014.pdf
20. Société nationale française de gastro-entérologie, Arpurt JP, Barret M, Bernardini D, Boustière C, Bulois P, *et al.* Résultat de l'enquête SFED 2011 sur la coloscopie : une semaine d'endoscopie en France [En ligne] 2013.
<http://www.snfge.org/content/resultat-de-lenquete-sfed-2011-sur-la-coloscopie>

21. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel des hépato-gastro-entérologues, Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif. Endoscopies digestives. Note de problématique pertinence. Points clés et solutions. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/13_07_10_note_problematique_endoscopies_vf.pdf
22. Société nationale française de gastro-entérologie, Arpurt JP, Boustière C, Bulois P, Burtin P, Calazel A, *et al.* Résultats de l'enquête SFED 2010 sur la coloscopie : une semaine d'endoscopie en France [En ligne] 2012.
<http://www.snfge.org/content/resultats-de-lenquete-sfed-2010-sur-la-c>
23. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, *et al.* Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1795-803.
24. Hewett DG, Kahi CJ, Rex DK. Efficacy and effectiveness of colonoscopy: how do we bridge the gap? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20(4):673-84.
25. Feld KA, Feld AD. Risk management and legal issues for colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20(4):593-601.
26. Société française d'endoscopie digestive, Cholet F. Capsule colique de 2ème génération : performance versus coloscopie standard et coloscopie virtuelle. 8ème réunion annuelle de la SFED sur la vidéo-capsule - vendredi 31 Janvier 2014. Paris: SFED; 2014.
27. Lamarque D. Critères de qualité d'une coloscopie : actualités en 2010. *Hepato-Gastro Oncol Digest* 2010;17(Suppl 3).
28. Gawron AJ, Veerappan A, McCarthy ST, Kankanala V, Keswani RN. Impact of an incomplete colonoscopy referral program on recommendations after incomplete colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2013;58(7):1849-55.
29. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, *et al.* Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(4):745-52.
30. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. Performance improvements of imaging-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(4):493-507.
31. Fernandez-Urien I, Carretero C, Borda A, Muñoz-Navas M. Colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14(34):5265-8.
32. Neumann H, Fry LC, Neurath MF. Review article on current applications and future concepts of capsule endoscopy. *Digestion* 2013;87(2):91-9.
33. Seltenreich H, van den Bogaerde J, Sorrentino D. The race for mainstream gastrointestinal endoscopy: frontrunners. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(4):467-79.
34. Lee NM, Eisen GM. 10 years of capsule endoscopy: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(4):503-12.
35. Iobagiu S, Ciobanu L, Pascu O. Colon capsule endoscopy: a new method of investigating the large bowel. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(3):347-52.
36. Eliakim R. Video capsule colonoscopy: where will we be in 2015? *Gastroenterology* 2010;139(5):1468-71.
37. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. Recommandations pour la pratique clinique. Recommandations. Paris: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461117/fr/endoscopie-digestive-2004-recommandationspdf
38. Spada C, Hassan C, Sturniolo GC, Marmo R, Riccioni ME, de Franchis R, *et al.* Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy. *Dig Liver Dis* 2011;43(4):251-8.
39. Adler SN, Metzger YC. PillCam COLON capsule endoscopy: recent advances and new insights. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4(4):265-8.
40. Adler SN, Bjarnason I. What we have learned and what to expect from capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(10):448-52.
41. Schmidt C. Capsule endoscopy to screen for colon cancer scores low on sensitivity, high on controversy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1444-5.
42. Delvaux M, Gay G. International conference on capsule and double-balloon endoscopy (ICCD). Paris, 27-28 August 2010. *Endoscopy* 2011;43(6):533-9.
43. Lieberman D. Colorectal cancer screening: practice guidelines. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 2:34-8.
44. Fisher LR, Hasler WL. New vision in video capsule endoscopy: current status and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(7):392-405.
45. Spada C, de Vincentis F, Cesaro P, Hassan C, Riccioni ME, Minelli GL, *et al.* Accuracy and safety of second-generation PillCam COLON capsule for colorectal polyp detection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(3):173-8.
46. Sieg A. Capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(5):81-5.
47. Société française d'endoscopie digestive, Observatoire national de l'Endoscopie par Capsule Colique (ONECC), Galmiche JP. Vidéo-capsule colique : état des connaissances. 6e réunion annuelle de la SFED sur la vidéo-capsule. Vendredi 27 janvier 2012 Paris, Eurosites Georges V. Paris: SFED; 2012.
48. Given Imaging. Multimedia Release - Given imaging receives FDA clearance for PillCam(R) COLON in patients following incomplete colonoscopy [En ligne] 2014.
<http://www.givenimaging.com/uk/Who-We-Are/Investor-Relations/Pages/default.aspx>
49. Given Imaging. Given Imaging's PillCam® COLON now reimbursable for hospital inpatient use in Germany [En ligne] 2011.
<http://www.marketwired.com/press-release/given-imagings-pillcamr-colon-now-reimbursable-for-hospital-inpatient-use-in-germany-nasdaq-givn-1391865.htm>

50. Dornitz JA, Ko CW. Will colon capsule endoscopy replace screening colonoscopy? *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):590-2.
51. Van Gossum A, Devière J. Colon capsule endoscopy: a new tool for colon examination? *Discov Med* 2010;9(44):46-50.
52. Institut national du cancer. La polypose adénomateuse familiale. Boulogne-Billancourt: INCA; 2011.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-polypose-adenomateuse-familiale>
53. Institut national du cancer. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. Boulogne Billancourt: INCA; 2011.
54. Institut national du cancer. Synthèse de l'expertise sur la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. Boulogne Billancourt: INCA; 2011.
55. Société française d'endoscopie digestive, Observatoire national de l'endoscopie, Benamouzig R, Galmiche JP. Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique : bilan à 1 an. 7ème réunion annuelle de la SFED sur la vidéo-capsule. Vendredi 26 janvier 2013 Paris. Paris: SFED; 2013.
56. Société française d'endoscopie digestive, Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique, Galmiche JP. Observatoire national de l'endoscopie par capsule colique : synthèse et perspectives. 7ème réunion annuelle de la SFED sur la vidéo-capsule. Vendredi 26 janvier 2013 Paris. Paris: SFED; 2013.
57. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Hémorragie digestive. Item 205. Dans: CDU-HGE, ed. Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie. Partie "Connaissances". Rennes: Elsevier Masson; 2012.
58. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006;332(7549):1089-92.
59. 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.
60. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leflang 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*. London: The Cochrane Collaboration; 2013.
<http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>
61. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324(7336):539-41.
62. Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique *Journal Officiel* 2013;22 mai(0116).
63. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Carretero C, Chowers Y, *et al.* Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015;148(5):948-57.
64. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9, W64.
65. Pioche M, de Leusse A., Filoche B, Dalbies PA, Adenis LP, Jacob P, *et al.* Prospective multicenter evaluation of colon capsule examination indicated by colonoscopy failure or anesthesia contraindication. *Endoscopy* 2012;44(10):911-6.
66. Adler SN, Hassan C, Metzger Y, Sompolsky Y, Spada C. Second-generation colon capsule endoscopy is feasible in the out-of-clinic setting. *Surg Endosc* 2013.
67. Negreanu L, Babiuc R, Bengus A, Sadagurschi R. PillCam Colon 2 capsule in patients unable or unwilling to undergo colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5(11):559-67.
68. Alarcón-Fernández O, Ramos L, Adrián-de-Ganzo Z, Gimeno-García AZ, Nicolás-Pérez D, Jiménez A, *et al.* Effects of colon capsule endoscopy on medical decision making in patients with incomplete colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(5):534-40.
69. Triantafyllou K, Viazis N, Tsiouris P, Zacharakis G, Kalantzis C, Karamanolis DG, *et al.* Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 2014;74(2):307-16.
70. Spada C, Hassan C, Marmo R, Petruzzello L, Riccioni ME, Zullo A, *et al.* Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(6):516-22.
71. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2010;71(4):792-8.
72. Schoofs N, Devière J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006;38(10):971-7.
73. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, *et al.* Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006;38(10):963-70.
74. Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):848-54.
75. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, *et al.* Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(3):264-70.
76. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, *et al.* Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41(12):1026-31.
77. Gay G, Delvaux M, Frederic M, Fassler I. Could the colonic capsule PillCam Colon be clinically useful for

- selecting patients who deserve a complete colonoscopy?: results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1076-86.
78. Pilz JB, Portmann S, Peter S, Beglinger C, Degen L. Colon capsule endoscopy compared to conventional colonoscopy under routine screening conditions. *BMC Gastroenterol* 2010;10:66.
79. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, Planche L, Benamouzig R, Maunoury V, *et al.* Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1145-53.
80. Spada C, Riccioni ME, Hassan C, Petruzzello L, Cesaro P, Costamagna G. PillCam colon capsule endoscopy: a prospective, randomized trial comparing two regimens of preparation. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(2):119-24.
81. Spada C, Hassan C, Ingrosso M, Repici A, Riccioni ME, Pennazio M, *et al.* A new regimen of bowel preparation for PillCam colon capsule endoscopy: a pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43(4):300-4.
82. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, *et al.* Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):581-9.
83. Herrerias-Gutierrez JM, Arguelles-Arias F, Caunedo-Alvarez A, San-Juan-Acosta M, Romero-Vazquez J, Garcia-Montes JM, *et al.* PillCamColon Capsule for the study of colonic pathology in clinical practice. Study of agreement with colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(2):69-75.
84. Suchanek S, Voska M, Majek O, Vojtechova G, Tacheci I, Benes M, *et al.* The efficiency of colonic capsule endoscopy in detection of colorectal polyps and cancers comparing to colonoscopy: multicenter, prospective cross over study [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5S):AB433.
85. Rondonotti E, Borghi C, Mandelli G, Radaelli F, Paggi S, Amato A, *et al.* Accuracy of capsule colonoscopy and computed tomographic colonography in individuals with positive results from the fecal occult blood test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(8):1303-10.
86. Holleran G, Leen R, O'Morain C, McNamara D. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy* 2014;46(6):473-8.
87. Food and Drug Administration. De novo classification request for PillCam colon 2 capsule endoscopy system [summary] [En ligne] 2014. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K123666.pdf
88. Kaminski MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, *et al.* Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014;46:435-49.
89. Spada C, Hassan C, Barbaro B, Iafrate F, Cesaro P, Petruzzello L, *et al.* Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut* 2015;64(2):272-81.
90. Cheng H, Macaluso M. Comparison of the accuracy of two tests with a confirmatory procedure limited to positive results. *Epidemiology* 1997;8(1):104-6.
91. Cheng H, Macaluso M, Hardin JM. Validity and coverage of estimates of relative accuracy. *Ann Epidemiol* 2000;10(4):251-60.
92. Valleron AJ. Application de la Loi de Poisson à l'interprétation d'un risque sanitaire possible qui n'a pas encore été observé. Biostatistique. Chapitre 7 : exemples de distributions. Paris: Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie; 2014. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biostats/poly/POLY.Chp.7.3.html>
93. Given Imaging. PillCam® capsule endoscopy user manual RAPID® v8.0. Duluth: GI; 2013. <http://www.givenimaging.com/en-us/Innovative-Solutions/Product-Support/pillcam-help-center/Additional%20Resources/Documents/PillCam%20CE%20UM%20RAPID%20v8%20EN%20SCA.pdf>
94. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Spada C, Hassan C, Galmiche JP, Neuhaus H, Dumonceau JM, *et al.* Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012;44(5):527-36.
95. Singhal S, Nigar S, Paleti V, Lane D, Duddempudi S. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7(3):115-22.
96. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, *et al.* Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45(10):842-51.
97. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Capsule endoscopique PillCam® Côlon. *Issues in Emerging Health Technologies* 2007;106.
98. Ontario Health Technology Advisory Committee. Screening methods for early detection of colorectal cancers and polyps. Toronto: OHTAC; 2009. http://www.hqontario.ca/english/providers/program/ohca/tech/recommend/rec_crc_20090928.pdf
99. Ontario Health Quality Ontario. Colon capsule endoscopy for the detection of colorectal polyps: OHTAC recommendation : OHTAC; 2015.
100. Cigna companies. Capsule endoscopy (CPT® Codes 91110, 91111). Coverage policy. New York: Cigna; 2014.
101. AETNA. Capsule endoscopy. Clinical policy bulletin. Hartford: AETNA; 2014. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0588.html
102. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Capsule endoscopy of the colon. Report on emerging technology. *Gastrointest Endosc* 2008;68(4):621-3.
103. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Wang A, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Chauhan S, *et*

- al.* Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2013;78(6):805-15.
104. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Dumonceau JM, Hassan C, Riphaus A, Ponchon T. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline development policy. *Endoscopy* 2012;44(6):626-9.
105. European Society of Medical Oncology, Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, *et al.* Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi64-72.
106. British Society of Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland, Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59(5):666-89.
107. American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, American College of Radiology, Levin B, Lieberman DA, McFarland B, *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134(5):1570-95.
108. United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143(3):844-57.
109. American College of Gastroenterology, Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, *et al.* American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):739-50.
110. American College of Physicians, Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH, Humphrey LL, Levine J, *et al.* Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156(5):378-86.
111. American College of Radiology. Colorectal cancer screening. ACR appropriateness criteria. Reston: ACR; 2013.
<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/ColorectalCancerScreening.pdf>
112. Canadian Association of Gastroenterology, Leddin DJ, Enns R, Hilsden R, Plourde V, Rabeneck L, *et al.* Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. *Can J Gastroenterol* 2010;24(12):705-14.
113. Sung JJ, Ng SC, Chan FK, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, *et al.* An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64(1):121-32.
114. Lee BI, Hong SP, Kim SE, Kim SH, Kim HS, Hong SN, *et al.* Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Clin Endosc* 2012;45(1):25-43.
115. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-Introduction. *Endoscopy* 2012;44 Suppl 3:SE15-30.
116. Ludwig Boltzmann Institut. Screening for colorectal cancer. Part 1 : screening-tests and program design. Vienna: LBI; 2012.
http://eprints.hta.lbg.ac.at/981/1/HTA-Projektbericht_Nr.41a_Update_2012.pdf
117. Agency for Healthcare Research and Quality. Enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. Evidence Report / Technology Assessment n°190. Rockville: AHRQ; 2010.
<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/crcpro-evidence-report.pdf>
118. Steinwachs D, Allen JD, Barlow WE, Duncan RP, Egede LE, Friedman LS, *et al.* National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: Enhancing use and quality of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med* 2010;152(10):663-7.
119. Steinwachs D, Allen JD, Barlow WE, Duncan RP, Egede LE, Friedman LS, *et al.* NIH state-of-the-science conference statement: Enhancing use and quality of colorectal cancer screening. *NIH Consens State Sci Statements* 2010;27(1):1-31.
120. British Columbia Medical Association. Colorectal screening for cancer prevention in asymptomatic patients. Vancouver: BCMA; 2013.
http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/colorectal_screening.pdf
121. Institute for Clinical Systems Improvement, Brink D, Barlow J, Bush K, Chaudhary N, Fareed M, *et al.* Colorectal cancer screening. Health Care guideline. Bloomington: ICSI; 2012.
122. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149(9):627-37.
123. Agency for Healthcare Research and Quality, Oregon Evidence-based Practice Center. Screening for colorectal cancer: an updated systematic review. Rockville: AHRQ; 2008.
124. National Comprehensive Cancer Network, Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1):8-61.
125. Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Colorectal Cancer Screening. Colorectal cancer screening. Clinical practice guideline. Edmonton (AU): Toward Optimized Practice; 2013.
http://www.topalbertadoctors.org/download/1009/colorectal_guideline.pdf?_20150307043502
126. American Society of Clinical Oncology, Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, *et al.*

- Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4465-70.
127. National Institute for Health and Care Excellence. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. London: NICE; 2011.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg118/evidence/cg118-colonoscopy-surveillance-for-prevention-of-colorectal-cancer-in-people-with-ulcerative-colitis-crohns-disease-or-adenomas-full-guideline2>
128. British Columbia Medical Association. Follow-up of colorectal polyps or cancer. Vancouver: BCMA; 2013.
http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/colorectal_followup.pdf
129. Cancer Care Ontario, Earle C, Annis R, Sussman J, Haynes AE, Vafaei A. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. Program in Evidence-based care evidence-based series n°: 26-2. Toronto (ON): CCO; 2012.
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileID=124839>
130. Cancer Council Australia. Clinical practice guidelines for surveillance colonoscopy in adenoma follow up; following curative resection of colorectal cancer; and for cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Sydney: CCA; 2011.
http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/ext0008_colonoscopy_guideline_120314.pdf
131. New Zealand Guidelines Group. Guidance on surveillance for people at increased risk of colorectal cancer. Wellington: Ministry of Health; 2011.
<http://www.health.govt.nz/publication/guidance-surveillance-people-increased-risk-colorectal-cancer>
132. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Cancer colorectal. Adénocarcinome. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal
133. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Cancer du côlon. Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive. Paris: SNFGE; 2011.
<http://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon>
134. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Cancer colorectal métastatique. Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive. Paris: SNFGE; 2014.
http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandation_s/tncd_chap-4-ccrm_2014-02-18.pdf
135. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. SIGN 126. Edinburgh: SIGN; 2011.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>
136. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Colon cancer : diagnosis, treatment and follow up. Brussels: KCE; 2014.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218Cs_colon_cancer_synthesis.pdf
137. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer. London: NICE; 2011.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg131>
138. National Comprehensive Cancer Network. Colorectal cancer screening. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Washington: NCCN; 2014.
139. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, *et al.* Localized colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5):519-28.
140. Cancer Care Ontario, Del Giudice L, Vella E, Hey A, Harris W, Simunovic M, *et al.* Referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. Toronto (ON): CCO; 2011.
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileID=154594>
141. New Zealand Guidelines Group. Management of early colorectal cancer. Wellington: NZGG; 2011.
<http://www.health.govt.nz/publication/management-early-colorectal-cancer>
142. American College of Radiology. Pretreatment staging of colorectal cancer. Reston: ACR; 2011.
<http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/PretreatmentStagingColorectalCancer.pdf>
143. European Society of Medical Oncology Guidelines Working Group, Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:61-3.
144. Saurin JC, Ponchon T, Gay G, Vahedi K, Letard JC, Benamouzig R. Tu1316 French Multicentric Experience of Colon Capsule Endoscopy in Real Practice: Primary Results of the Colon Capsule Endoscopy Observatory "ONECC" [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5 Suppl):AB496-AB7.
145. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, *et al.* Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013;381(9873):1185-93.
146. Bellini D, Rengo M, De Cecco CN, Iafrate F, Hassan C, Laghi A. Perforation rate in CT colonography: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(7):1487-96.
147. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, *et al.* Clinical indications for computed tomographic

colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy* 2014;46(10):897-908.

148. Danset JB, Bejou B, Saurin JC, Ponchon T, Benamouzig R. Su1519 Colon capsule endoscopy by expiemented gastroenterologists practicing the small bowel capsule endoscopy requires a specific training [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2014;79(5 Suppl):AB307.

149. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 1(CD001216).

150. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, *et al.* Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12):1106-14.

151. Société française d'endoscopie digestive. Définition en 2015 du groupe à risque élevé pour le dépistage par coloscopie du cancer colo-rectal [En ligne] 2015. <http://www.sfed.org/professionnels/actualites-pro/definition-en-2015-du-groupe-risque-eleve-pour-le-depistage-par>

152. Institut de veille sanitaire. Evaluation épidémiologique du programme organisé du cancer colorectal en France. Résultats 2009-2010. Saint-Maurice: INVS; 2013. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Evaluation-epidemiologique-du-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-en-France>

153. Institut National du cancer. Diaporama de formation sur le passage au test immunologique [En ligne] 2015. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-colorectal/Diaporama-de-formation-sur-le-passage-au-test-immunologique>

154. Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2011. Boulogne-Billancourt: INCA; 2011.

155. Institut national du cancer. Tumeurs bénignes [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCA; 2015. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-tumeurs-du-colon/Tumeurs-benignes>

156. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Tumeurs du côlon et du rectum. Item 148. Dans: CDU-HGE, ed. Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie - Partie "Connaissances". Rennes: Elsevier Masson; 2012.

157. Institut national du cancer, Ministère des affaires sociales et de la santé. Cancer colorectal. Le médecin traitant acteur du dépistage organisé du cancer colorectal. Boulogne-Billancourt: INCA; 2014.

158. Société française d'endoscopie digestive, Heresbach D, Boustière C, Coffin B, Choukroun G, Hagège H, *et al.* Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. *Acta Endosc* 2011;41:145-52.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Février 2016.
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluer l'utilité clinique, les performances diagnostiques et la sécurité de la capsule colique afin de définir sa place éventuelle au sein de stratégie globale d'exploration colorectale
Professionnels concernés	Gastro-entérologues, radiologues, médecins généralistes, anesthésistes, chirurgiens viscéraux.
Demandeur	Société française d'endoscopie digestive (SFED)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<u>Coordination</u> : Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP sous la responsabilité de Michèle MORIN-SURROCA (chef de service) et Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service). <u>Secrétariat</u> : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	<ul style="list-style-type: none"> - Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie (CNP HGE) - Conseil national professionnel de la radiologie française (G4) - Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) - Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD) - Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR) - Collège de la médecine générale (CMG) - Société Covidien®
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFÈVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service Cf. chapitre 4 & Annexe 5
Auteurs de l'argumentaire	Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP ; la méta-analyse, présentée dans ce rapport, a été réalisée en collaboration avec Michel CUCHERAT (Service de biostatistique et de pharmacologie clinique - Faculté de médecine Laennec - Lyon).
Validation	Collège de la HAS : février 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, texte court du rapport d'évaluation technologique, décision HAS (février 2016), avis HAS (février 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr