



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques

Validé par le Collège le 21 juillet 2022

Descriptif de la publication

Titre	Endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature scientifique identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS. Consultation des professionnels <i>via</i> la réunion d'experts externes au sein d'un groupe de travail, et la relecture de la version finale du rapport par les représentants d'organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés au titre de parties prenantes. Compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, qui sera examiné par la CRPPI et validé <i>in fine</i> par le collègue.
Objectif(s)	Evaluer le bénéfice/risque de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, définir ses indications et ses conditions de réalisation et rendre à cette issue un avis sur le bien-fondé de l'inscription de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L.161-37 et L.162-1-7 du code de la sécurité sociale).
Cibles concernées	Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des tumeurs kystiques pancréatiques (hépato-gastroentérologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens digestifs).
Demandeur	Caisse nationale de l'assurance maladie
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille, et Christine DEVAUD, adjointe à la cheffe de service
Auteurs	Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI, adjointe au chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 21 juillet 2022
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2022 – ISBN : 978-2-11-167542-1

Sommaire

Résumé	5
1. Présentation et périmètre	9
1.1. Demande	9
1.2. Contexte	9
1.2.1. Les tumeurs kystiques du pancréas	9
1.2.2. Importance de la caractérisation	10
1.2.3. Outils diagnostiques utilisés pour la caractérisation	10
1.2.4. Difficultés de la caractérisation et conséquences potentielles	10
1.3. Acte à évaluer : l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction	12
1.3.1. Indication de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction à évaluer	12
2. Protocole d'évaluation	13
2.1. Objectifs de l'évaluation	13
2.2. Champ de l'évaluation	13
2.3. Questions d'évaluation	13
2.4. Méthode d'évaluation	16
2.4.1. Stratégie de recherche documentaire	16
2.4.2. Critères de sélection des études	17
2.4.3. Recueil du point de vue des professionnels	18
2.4.3.1. Consultation des experts du groupe de travail	19
2.4.3.2. Consultation des parties prenantes	19
3. Résultats de l'analyse de la littérature	20
3.1. Processus de sélection	20
3.2. Revues systématiques	22
3.3. Essais cliniques sélectionnés	23
3.3.1. Étude d'impact décisionnel	24
3.3.2. Évaluation des performances diagnostiques de l'endomicroscopie	26
3.3.2.1. Critère et modalité de sélection des essais cliniques	26
3.3.2.2. Critères de jugement	27
3.3.2.3. Contexte clinique et technique des essais	28
3.3.2.4. Validé méthodologique des essais analysés	29
3.3.2.5. Résultats principaux de la méta-analyse	30
3.3.3. Évaluation du profil de sécurité de l'endomicroscopie	36
3.3.3.1. Taux de pancréatite aiguë	36
3.3.3.2. Allergie à la fluorescéine	36

3.4. Recommandations de bonne pratique	36
4. Recueil de la position des professionnels	38
4.1. Réunion du groupe de travail	38
4.2. Recueil de la position des parties prenantes	38
Synthèse et conclusion	40
Tables des figures et tableaux	43
Table des annexes	44
Références bibliographiques	95
Participants	100
Abréviations et acronymes	101

Résumé

Saisine

La Caisse nationale de l'assurance maladie a saisi la HAS afin d'évaluer le bénéfice/risque de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, de définir ses indications et ses conditions de réalisation et de rendre à cette issue un avis sur le bien-fondé de l'inscription de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L.161-37 et L.162-1-7 du code de la sécurité sociale).

Contexte

Les tumeurs kystiques du pancréas forment, avec les pseudokystes, une large entité désignée par le terme de lésions kystiques du pancréas, ces lésions sont souvent détectées de manière fortuite au décours d'examens d'imagerie réalisés pour un autre motif.

Certaines lésions kystiques du pancréas peuvent être bénignes sans potentiel de transformation maligne (pseudokystes et cystadénomes séreux), d'autres peuvent présenter un risque de transformation maligne ; il s'agit des tumeurs intraductales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), du cystadénome mucineux, et des tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas.

La prise en charge d'une lésion kystique pancréatique (chirurgie, surveillance, ou abstention) est orientée principalement par le risque d'évolution vers un cancer. La caractérisation est donc une étape-clé dans la prise en charge ; elle permet de préciser le type de tumeur kystique afin d'apprécier son potentiel de transformation maligne.

L'enjeu est à la fois de sélectionner les patients porteurs de tumeurs à haut risque de dégénérescence afin de leur proposer une prise en charge chirurgicale tout en évitant de « sur-traiter » des lésions bénignes par des chirurgies lourdes et morbides ou de sous-traiter des malades qui seront *in fine* opérés au stade de cancer avéré ou dépassé.

L'endomicroscopie confocale est une technique d'imagerie microscopique basée sur la fluorescence. Elle permet d'obtenir, *in vivo* et en temps réel, des images des lésions kystiques pancréatiques à l'échelle subcellulaire ; elle est réalisée au décours d'une écho-endoscopie (la durée de l'intervention est ainsi rallongée de 15 minutes).

Objectif de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale à la stratégie diagnostique dans deux situations différentes. Deux questions d'évaluation ont ainsi été retenues durant la phase de cadrage :

- Question n°1 : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant** le résultat de l'analyse du matériel de ponction ?
- Question n°2 : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **après** le résultat de l'analyse cytologique et biochimique et le dosage des marqueurs tumoraux ?

Méthode d'évaluation

La méthode standard d'évaluation des actes professionnels a été adoptée pour traiter cette demande ; elle consiste en :

- ➔ une analyse critique de la littérature scientifique identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS ;
- ➔ la consultation des professionnels *via* :
 - la réunion d'experts externes au sein d'un groupe de travail,
 - et la relecture de la version finale du rapport par les représentants d'organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés au titre de parties prenantes ;
- ➔ la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, examiné par la CRPPI¹ et validé *in fine* par le collège de la HAS.

Résultats d'évaluation

Analyse de la littérature

Le processus de sélection de la littérature a permis d'identifier 20 publications incluant cinq méta-analyses, 11 études cliniques, trois recommandations de bonne pratique et un rapport d'évaluation technologique.

L'exploitation des résultats des méta-analyses dans le cadre de cette évaluation n'a pas été possible. En effet, l'analyse détaillée des essais cliniques qui y ont été inclus soulève des limites liées à la diversité des modalités de classement des lésions, et à l'inclusion de plusieurs publications et/ou communications ayant porté sur les mêmes cohortes ce qui a conduit à une analyse de données doublons. Ainsi, il a été décidé de réaliser une analyse de l'ensemble des études répondant aux critères de sélection.

➔ Utilité clinique de l'endomicroscopie

La **recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'étude d'utilité clinique**, critère d'évaluation principal validé lors de la phase de cadrage de ce travail.

➔ Impact décisionnel et performances diagnostiques de l'endomicroscopie

Une étude d'impact décisionnel et dix études d'évaluation des performances diagnostiques ont été analysées (les résultats des études de performances diagnostiques ont été compilés dans le cadre d'une méta-analyse).

L'analyse de l'étude d'impact décisionnel indique que l'ajout de l'endomicroscopie a un impact sur le taux de surveillance et le taux d'abstention de toute prise en charge. En revanche, aucun impact de l'endomicroscopie sur le taux de chirurgie n'a été mis en évidence dans le cadre de cette étude.

La méta-analyse réalisée dans le cadre de cette évaluation a inclus dix essais de performances diagnostiques (dont six essais monocentriques). Les effectifs de ces études étaient compris entre 20 et 90 patients. L'appréciation de la qualité méthodologique de ces essais par la grille QUADAS 2 indique qu'ils présentent majoritairement des niveaux de risque incertain à élevé. Trois essais cliniques présentaient un risque faible de biais.

La sensibilité estimée dans le cadre de la méta-analyse est de 85 % [76-90], la spécificité est estimée à 87 % [76-93].

¹ La Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs.

→ Sécurité de l'endomicroscopie

L'analyse de la dimension liée à sécurité indique que l'effet indésirable principal de l'endomicroscopie est la pancréatite aiguë ; des cas ont été rapportés dans cinq essais cliniques avec un taux qui oscille entre 1,3 % et 7 %.

Un seul cas d'allergie à la fluorescéine a été rapporté dans l'ensemble des essais. Par ailleurs, des cas d'hémorragies kystiques ont été également rapportés dans un seul essai.

Position des professionnels

Les dix membres qui ont composé le groupe de travail (GT) se sont réunis le 23 mars 2022. Ils ont exprimé leur accord avec la méthode et n'ont émis aucun commentaire concernant la recherche documentaire et l'analyse de la littérature.

Concernant la validation de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment de la 1^{ère} écho-endoscopie), la majorité des membres du groupe de travail était défavorable à la validation de l'indication.

Les membres du groupe de travail ont validé majoritairement l'indication de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **après** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment d'une 2^{ème} écho-endoscopie).

Le Conseil national professionnel (CNP) des pathologistes, le CNP de chirurgie viscérale et digestive, le CNP d'hépatogastroentérologie et le CNP de radiologie et d'imagerie médicale ont été sollicités en tant que **parties prenantes** dans le cadre de cette évaluation. Les CNP ont exprimé leur adhésion à la méthode d'évaluation (recherche bibliographique et analyse de la littérature). Ils ont également exprimé leurs accords avec les conclusions du rapport.

→ Conditions de réalisation de l'endomicroscopie

Selon les experts, l'endomicroscopie doit être réalisée par un gastroentérologue réalisant des endoscopies et disposant d'une formation à l'utilisation de l'endomicroscopie. La courbe d'apprentissage est estimée à environ 30 procédures. L'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie. La présence d'un anatomopathologiste durant l'examen pour le recueil ou l'interprétation des images de l'endomicroscopie n'est pas nécessaire. L'endomicroscopie est un acte très technique qui doit être réservé à des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, possédant l'expertise et les ressources matérielles et humaines nécessaires.

Conclusion

Au regard de l'analyse de la littérature et des opinions des professionnels, l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) :

- présente une sécurité acceptable lorsqu'elle est réalisée en moins de dix minutes afin de limiter le risque de survenue de pancréatite aiguë ;
- ne présente pas d'intérêt clinique lors de la caractérisation d'une lésion kystique à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction** (question d'évaluation n°1) faute de données d'utilité clinique, et ce malgré des performances diagnostiques satisfaisantes ;
- serait susceptible, d'après les experts, de présenter un intérêt clinique en ultime recours, lors de la caractérisation d'une lésion kystique dont le statut reste indéterminé **après réalisation de**

l'ensemble des examens existants dans la pratique courante (examens d'imagerie, échographie et analyse du liquide de ponction) (question d'évaluation n°2).

Toutefois, en l'absence de données de performances diagnostiques et d'utilité clinique dans cette dernière situation, cet intérêt clinique reste présumé et doit être confirmé. A minima, cette confirmation pourrait être apportée par l'évaluation des performances diagnostiques chez des patients pour lesquels l'ensemble des examens de la pratique courante n'ont pas permis de caractériser la lésion kystique et pour lesquels une chirurgie est décidée, l'analyse histologique de la pièce opératoire constituant alors la référence. Cette évaluation doit être réalisée dans le cadre d'études cliniques prospectives comparatives.

Enfin, au regard de son caractère technique qui nécessite une expertise spécifique, cet examen doit être réalisé dans des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent les ressources matérielles et humaines nécessaires.

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

La Caisse nationale de l'assurance maladie a saisi la HAS afin d'évaluer le bénéfice/risque de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, de définir ses indications et ses conditions de réalisation et de rendre à cette issue un avis sur le bien-fondé de l'inscription de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L.161-37 et L.162-1-7 du code de la sécurité prise en charge standardisée).

1.2. Contexte

1.2.1. Les tumeurs kystiques du pancréas

Les tumeurs kystiques du pancréas forment, avec les pseudokystes, une large entité désignée par le terme de lésions kystiques du pancréas.

Les lésions kystiques du pancréas **sont souvent détectées de manière fortuite** au décours d'exams d'imagerie réalisés pour un motif qui n'est pas lié au pancréas.

La majorité des patients (environ 70 %) présentant des lésions kystiques du pancréas sont asymptomatiques. Chez les patients symptomatiques, les tumeurs kystiques pancréatiques peuvent être mises en évidence notamment par la survenue de pancréatites aiguës, de douleurs, d'ictères... (1-5).

Du fait du développement et de l'utilisation courante des techniques d'imagerie², la détection des tumeurs kystiques du pancréas est en constante augmentation. La prévalence dans une population de patients asymptomatiques oscille entre 2,4 et 2,6 % ; celle-ci augmente avec l'âge des patients, elle se situe à environ 10 % pour les patients de plus de 70 ans (1-12).

Plusieurs classifications des lésions kystiques pancréatiques ont été proposées ; ces classifications sont issues de la classification histologique de l'OMS (13) :

- pseudokyste pancréatique ;
- tumeurs kystiques séreuses : cystadénome séreux (bénin) comprenant les sous-types macrokystiques et microkystiques. La variante maligne, le cystadénocarcinome séreux, est exceptionnelle ;
- tumeurs kystiques mucineuses : cystadénome mucineux³ de bas grade ; de haut grade ; dégénérées avec carcinome infiltrant ;
- tumeurs intraductales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) : de bas grade ; de haut grade ; dégénérées avec carcinome infiltrant. La tumeur peut être localisée au niveau du conduit principal et/ou au niveau des conduits secondaires ;
- tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (tumeurs plus rares).

Ces lésions peuvent être regroupées en :

- lésions mucineuses : cystadénome mucineux et TIPMP ;
- lésions non mucineuses : incluant le reste des lésions (pseudokyste, cystadénome séreux, tumeurs pseudopapillaires et solides).

² Notamment de tomographie assistée par ordinateur et l'imagerie par résonance magnétique.

³ Le terme tumeur mucineuse kyste (bénigne ou maligne) peut également être utilisé.

1.2.2. Importance de la caractérisation

Les lésions kystiques du pancréas peuvent être réparties en (1, 5, 8, 13) :

- *lésions bénignes sans potentiel de transformation maligne* : il s'agit notamment des pseudokystes et des cystadénomes séreux ;
- *lésions avec un potentiel évolutif* : les tumeurs intraductales papillaires et mucineuses du pancréas⁴ (TIPMP), le cystadénome mucineux, et les tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas malignes, tumeurs endocrine kystique ;
- *lésions malignes* : cystadénocarcinomes et formes transformées de TIPMP.

La prise en charge d'une lésion kystique pancréatique est orientée principalement par le risque d'évolution vers un cancer. Ainsi, en fonction de la nature de la tumeur, un traitement chirurgical, un traitement endoscopique, une surveillance ou une abstention de toute intervention peuvent être envisagés. Le risque de transformation maligne d'un côté et la lourdeur de la chirurgie⁵ de l'autre imposent une bonne caractérisation radiologique et/ou endoscopique de la tumeur pancréatique (5, 8, 9, 12, 14-17).

La caractérisation est donc une étape-clé dans la prise en charge ; elle doit préciser s'il s'agit d'un pseudokyste ou d'une tumeur kystique puis, dans un second temps, préciser le type de tumeur kystique afin d'apprécier son potentiel de transformation maligne.

1.2.3. Outils diagnostiques utilisés pour la caractérisation

Les lésions kystiques sont souvent découvertes fortuitement au décours d'un examen d'imagerie (échographie, tomodensitométrie ou IRM) réalisé pour d'autres motifs. L'étape de caractérisation s'appuie sur le contexte clinique⁶, souvent des examens supplémentaires peuvent être nécessaires pour caractériser la lésion kystique (5, 17-19) :

- l'imagerie abdominale en coupe : tomodensitométrie, IRM, ou cholangiopancréatographie (CP-IRM) ;
- écho-endoscopie sans ponction ;
- écho-endoscopie avec ponction-aspiration-biopsie à l'aiguille fine et analyse du matériel de ponction incluant une analyse cytologique ou histologique et une analyse biochimique comprenant le dosage des antigènes carcino-embryonnaires (ACE), de l'amylase, de la lipase et des antigènes carbohydre, et enfin le test visuel du liquide « *stiring sign test* ».

La prise en charge diagnostique et la séquence de réalisation des différents examens dépendent du contexte clinique⁷ et de l'aspect radiologique du kyste.

1.2.4. Difficultés de la caractérisation et conséquences potentielles

La caractérisation de certaines lésions « atypiques » pose des difficultés ; il s'agit notamment du diagnostic différentiel entre les cystadénomes séreux macrokystiques et les cystadénomes mucineux non

⁴ Les tumeurs du conduit principal et les tumeurs mixtes (conduit principal et conduits secondaires) présentent un risque de malignité élevé, les tumeurs des canaux secondaires présentent un risque de malignité faible.

⁵ La mortalité à 90 jours après une duodéno pancréatectomie céphalique est estimée en France entre 2 et 4 %. L'intervention est associée à une morbidité importante, de l'ordre de 50 % ; les principales complications sont représentées par la gastroplégie, la fistule pancréatique et ses complications (collection, hémorragie) (1).

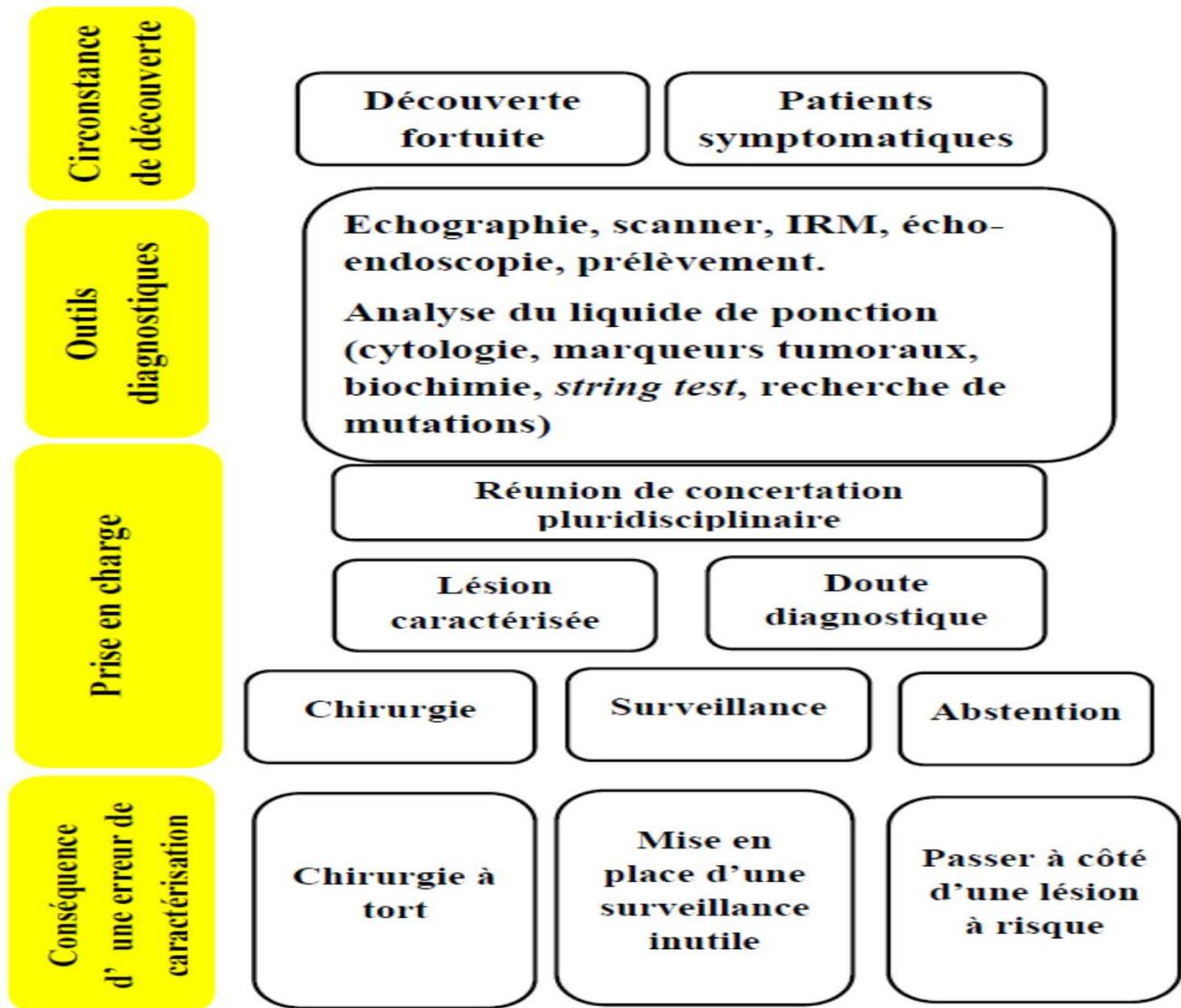
⁶ Les recommandations professionnelles de bonne pratique ont défini des critères d'évaluation du pronostic d'une lésion pancréatique, qui s'appuient sur des données morphologiques, biochimiques et cliniques. L'âge du patient, le sexe et la présence de pancréatite aiguë ou chronique constituent également des facteurs à prendre en compte lors de cette évaluation.

⁷ Une écho-endoscopie est souvent indiquée lorsque cela concerne un patient en bon état général opérable *a priori*.

typiques et les pseudokystes non typiques ; ou du diagnostic différentiel entre le cystadénome séreux et les TIPMP des conduits secondaires.

Les examens disponibles ne permettent pas toujours d'obtenir la certitude diagnostique⁸, ce qui peut entraîner des prises en charge inadéquates entraînant notamment des opérations chirurgicales à tort⁹ (6), (20-22).

Figure 1. Contexte de la prise en charge des lésions kystiques du pancréas.



⁸ La sensibilité de la ponction est inférieure à 50 % ; les résultats des analyses cytologiques ou histologiques du liquide de la lésion kystique dépendent de la qualité du prélèvement et présentent un caractère aléatoire.

⁹ Une étude de cohorte de patients présentant des cystadénomes séreux montre que 52 % des lésions ont été réséquées moins d'un an après la découverte du kyste ; parmi les patients réséqués, 60 % l'ont été pour une incertitude diagnostique avec un cystadénome mucineux ou une tumeur neuroendocrine.

1.3. Acte à évaluer : l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction

L'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction (*needle-based Confocal Laser Endomicroscopy (nC LE)*) est une technique qui permet d'obtenir, *in vivo* et en temps réel, des images de la structure épithéliale interne des lésions kystiques pancréatiques à l'échelle microscopique, par l'introduction d'une sonde dédiée au travers d'une aiguille de ponction endoscopique sous contrôle écho-endoscopique.

La minisonde ConfocaleTM ultraminiaturisée¹⁰ (AQ-FlexTM 19) est introduite à travers une aiguille de ponction de calibre 19 Gauge jusqu'au contact du tissu à explorer, afin d'obtenir une vision *in situ* des cellules intrapancréatiques¹¹. Une injection par voie intraveineuse de 2,5 à 5 mL d'un colorant fluorescent (fluorescéine ou fluorescéinate de sodium) est réalisée au cours de l'examen pour améliorer le contraste¹².

Les conditions de réalisation de l'endomicroscopie confocale sont celles de l'écho-endoscopie avec ponction¹³ (23, 24). Il est à noter que l'adjonction de l'endomicroscopie confocale à l'écho-endoscopie avec ponction **nécessite un rallongement de la durée de l'anesthésie générale estimé de 5 à 15 minutes**.

Par ailleurs, et afin de limiter le risque additionnel de pancréatite, la durée de l'imagerie endomicroscopique est limitée à 10 minutes dans le pancréas.

1.3.1. Indication de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction à évaluer

Les patients concernés par cette technique sont ceux pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale ; ils n'ont pas de pancréatite chronique calcifiante¹⁴ et présentent une lésion kystique pancréatique de plus de 2 cm¹⁵ dont la caractérisation n'a pas pu être établie par les examens conventionnels (TDM, IRM et écho-endoscopie avec analyse du matériel de ponction).

L'analyse des recommandations de bonne pratique ainsi que le recueil de la position des professionnels (experts et parties prenantes) ont permis d'identifier la place que pourrait occuper l'endomicroscopie confocale dans la stratégie de prise en charge des lésions kystiques pancréatiques.

L'endomicroscopie confocale serait ainsi indiquée en cas de kyste unique d'aspect non spécifique et pourrait être réalisée soit au même moment que la ponction sous écho-endoscopie, soit après l'interprétation de l'analyse du matériel de ponction, notamment en cas de cytologie négative¹⁶. Dans le cadre de la présente évaluation, les données des deux situations seront recueillies, la place de l'endomicroscopie confocale sera ensuite établie en se basant sur les données ainsi analysées et au regard des complications engendrées.

¹⁰ Les minisondes confocales ont un nombre limité d'utilisations, elles peuvent être utilisées dix fois.

¹¹ Un enregistrement vidéo est possible.

¹² Le produit est utilisé hors AMM ; il est notamment utilisé en ophtalmologie afin d'augmenter le contraste en infiltrant les vaisseaux, le cytoplasme des cellules et la lamina propria (ou chorion).

¹³ Il s'agit d'un acte programmé en ambulatoire qui se pratique à jeun sous anesthésie générale.

¹⁴ En présence d'antécédent de pancréatite aiguë ou chronique, le diagnostic de pseudokyste doit alors être évoqué en priorité. Il est important de connaître le contexte clinique (alcool, antécédent de pancréatite, traumatisme abdominal) et de vérifier la normalité du parenchyme pancréatique par écho-endoscopie.

¹⁵ Il existe une limite technique à pratiquer l'endomicroscopie confocale dans un petit kyste.

¹⁶ L'endomicroscopie serait alors réalisée au décours du nouvelle écho-endoscopie. Ceci implique de reprogrammer une nouvelle procédure sous anesthésie générale.

2. Protocole d'évaluation

2.1. Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt clinique de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction dans la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, de déterminer sa place dans la stratégie de prise en charge et de définir en cas de balance bénéfique/sécurité favorable ses conditions optimales de réalisation.

2.2. Champ de l'évaluation

Cette évaluation vise à apprécier l'intérêt de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction dans les deux situations suivantes :

1. adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction à la ponction par aiguille fine sous écho-endoscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (analyse cytologique et dosage des marqueurs tumoraux) ;
2. adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction à la ponction par aiguille fine sous écho-endoscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **après** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (analyse cytologique, analyse biochimique et dosage des marqueurs tumoraux).

La population cible est constituée de patients de plus de 18 ans *a priori* « opérables », sans pancréatite chronique calcifiante, présentant une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé.

2.3. Questions d'évaluation

Deux questions d'évaluation ont été préalablement formulées et colligées ci-dessous. Chaque question a été transposée dans un résumé tabulé au format PICOTS¹⁷ afin de guider la sélection et l'analyse à venir des études publiées.

Dans chacune des indications ci-dessous, si la balance bénéfique/sécurité de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction est favorable, alors sera estimé l'impact organisationnel et seront définies les conditions de réalisation de la technique.

Question n°1 : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction ?**

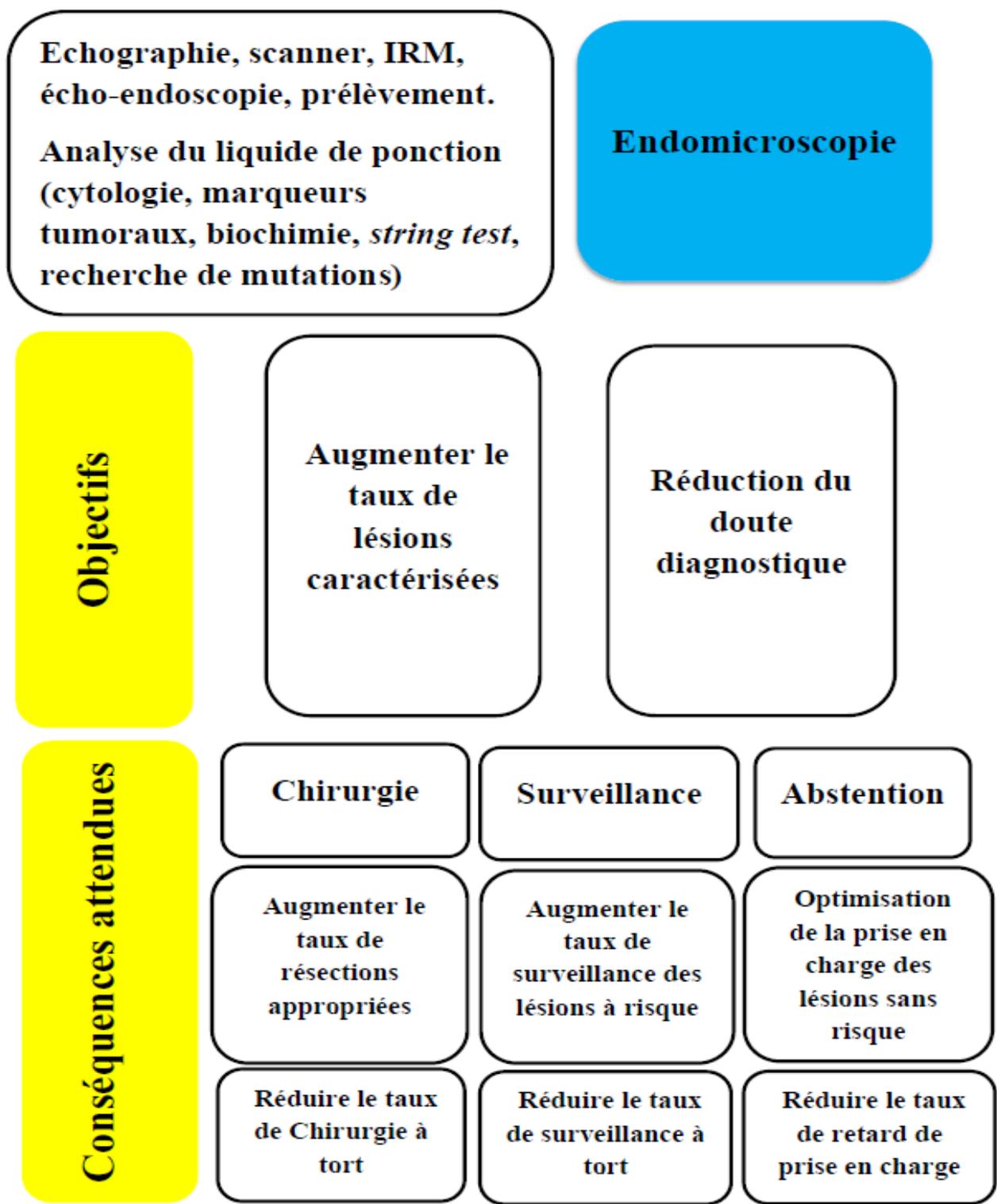
Cette question n°1 cherchera à montrer si la réalisation d'une endomicroscopie confocale au décours de la première écho-endoscopie sans attendre les résultats de l'analyse du matériel de ponction (incluant

¹⁷ Population, intervention, comparator, outcomes, time, study design.

notamment l'analyse cytologique et le dosage des différents marqueurs) améliore la caractérisation des lésions kystiques dont le potentiel de transformation maligne est indéterminé.

L'enjeu étant d'optimiser la prise en charge des patients en améliorant le taux de résections appropriées (lésions présentant un potentiel de transformation maligne), en diminuant le taux des interventions inappropriées (lésions bénignes) et en réduisant les surveillances inutiles.

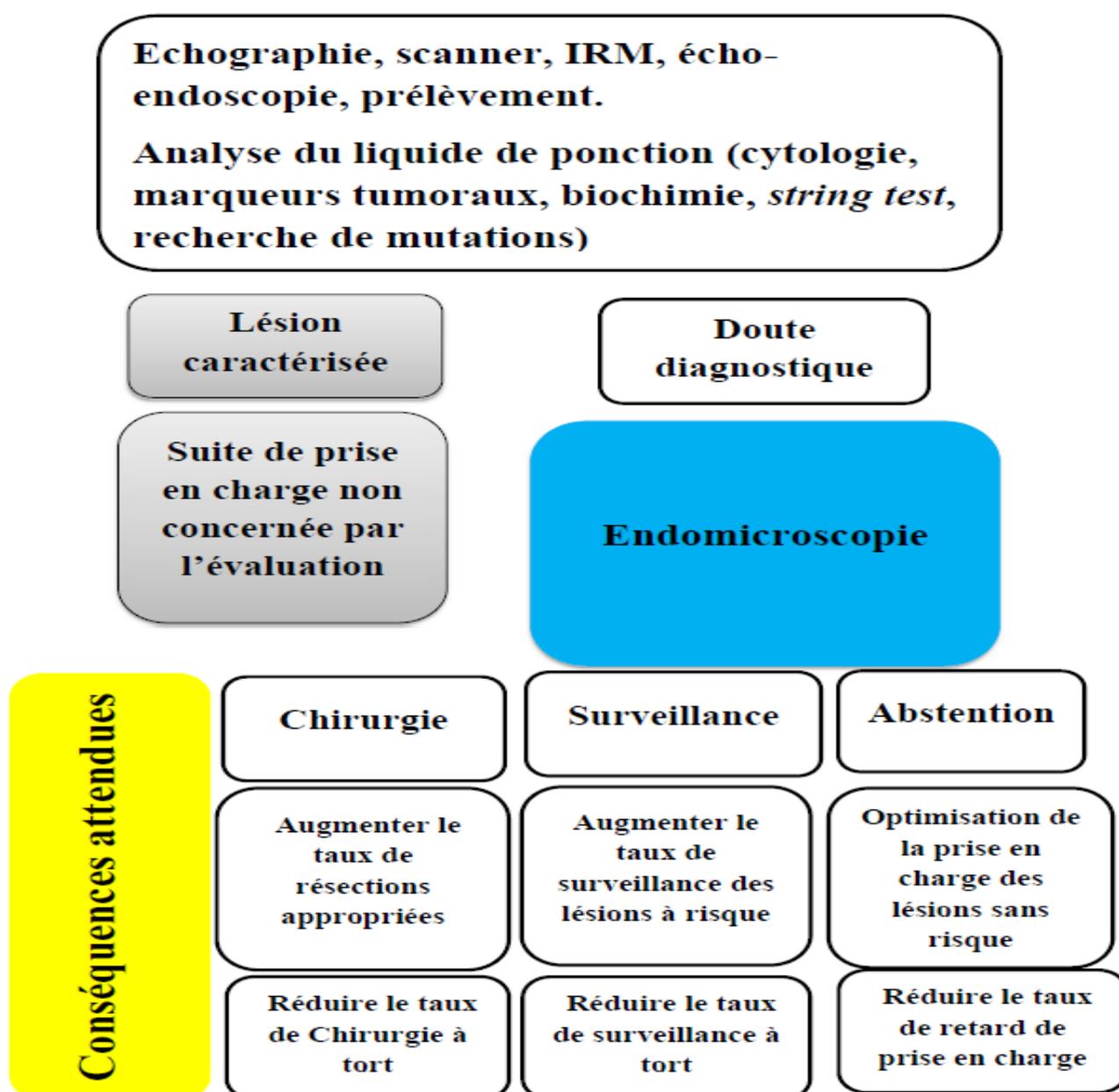
Figure 2. Place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge correspondant à la question n° 1 de l'évaluation.



Question n°2 : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'**endomicroscopie confocale par aiguille de ponction** pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **après le résultat de l'analyse cytologique et biochimique et le dosage des marqueurs tumoraux** ?

Cette question n°2 cherchera à montrer si la réalisation d'une endomicroscopie confocale après l'obtention des résultats de l'analyse cytologique et le dosage des différents marqueurs (dont l'interprétation n'a pas été contributive pour déterminer le potentiel de transformation maligne) améliore la prise en charge diagnostique des lésions kystiques. Cette amélioration de la prise en charge diagnostique devrait se traduire par une augmentation du pourcentage des prises en charge adéquates (augmentation du taux de résections des lésions présentant un potentiel de transformation maligne, baisse du taux des interventions sur des lésions sans potentiel de transformation maligne, et arrêt des surveillances inutiles).

Figure 3. Place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge correspondant à la question n° 1 de l'évaluation.



Au cours de ce travail, les complications et les effets indésirables liés à réalisation de l'endomicroscopie confocale des lésions pancréatiques (incluant les effets indésirables intervenant au cours de la procédure et jusqu'à un mois suivant sa réalisation) ainsi que ceux liés à l'injection de la fluorescéine seront évalués.

Une attention particulière sera accordée à cette valence puisqu'en 2018, les auteurs de recommandations élaborées par des sociétés savantes européennes¹⁸ ont exclu le recours à l'endomicroscopie confocale du fait du taux élevé des effets indésirables liés à la procédure (pancréatites et hémorragies intrakystiques).

2.4. Méthode d'évaluation

La méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel¹⁹ a été suivie pour la réalisation de ce travail, elle consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée, après une recherche systématique, sélectionnée sur les critères explicites, définis dans les grilles PICOTS (cf. tableaux 1 & 2) ;
- la consultation des professionnels de santé et des patients selon deux modalités complémentaires :
 - la consultation d'experts externes, de patients et d'usagers réunis en groupe de travail en vue de recueillir leurs positions sur les résultats de la littérature, la pratique française et le retour d'expérience des patients,
 - la relecture du rapport d'évaluation par les représentants des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers consultés au titre de parties prenantes²⁰ ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné en CRPPI et validé *in fine* par le collège de la HAS.

Le choix de la méthode a été validé par le collège de la HAS le 2 septembre 2020²¹. La note de cadrage qui précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre a été examinée par la CRPPI le 23 novembre 2021 et validée par le collège de la HAS le 15 décembre 2021.

2.4.1. Stratégie de recherche documentaire

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, une recherche bibliographique systématique (2010-2022) a été menée à partir de bases bibliographiques usuelles (*Medline, Embase, Cochrane Library*) et à partir de nombreux sites Internet (agences d'évaluation, sociétés savantes, organismes et congrès professionnels). La stratégie détaillée de la recherche documentaire est présentée en Annexe 1.

¹⁸ Il s'agit des recommandations de bonne pratique intitulées *l'European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms* publiées par *The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas* en 2018, et des recommandations de *l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical* intitulées *Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology* publiées en 2017.

¹⁹ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

²⁰ Cf. Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

²¹ Il est à noter que la présente évaluation a été suspendue à différentes reprises afin de traiter des dossiers en lien avec la COVID-19.

2.4.2. Critères de sélection des études

Les critères de sélection des études retenues dans le cadre de cette évaluation sont présentés dans les grilles PICOTS relatives aux deux questions d'évaluation (cf. tableaux 1 & 2 ci-dessous). Ont ainsi été sélectionnés des essais ou des méta-analyses évaluant l'utilité clinique ou les performances diagnostiques de l'endomicroscopie dans la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques et publiés *in extenso* dans un journal à comité de lecture.

Chaque référence bibliographique identifiée a été examinée par un évaluateur, la pré-sélection d'essais s'est faite sur titre et abstract, l'inclusion a été faite après lecture de l'article *in extenso*.

Tableau 1. Résumé des critères d'évaluation retenus pour traiter la question d'évaluation n°1 (PICO).

Population cible	Les patients <i>a priori</i> « opérables », sans pancréatite chronique calcifiante, présentant une lésion kystique pancréatique (de diamètre \geq 2 cm) dont le potentiel de transformation maligne reste indéterminé après une écho-endoscopie seule (critères morphologiques).
Intervention à évaluer	Endomicroscopie confocale pancréatique réalisée d'emblée au décours de la première écho-endoscopie.
Comparateur	L'écho-endoscopie sans ponction (critères morphologiques) et la ponction-aspiration-biopsie à l'aiguille fine guidée sous écho-endoscopie avec analyse cytologique ou histologique et avec dosage des marqueurs intrakystiques.
Critères d'évaluation	<p>Critères principaux : évaluation de l'utilité clinique incluant,</p> <p>Les critères d'impact clinique : i) nombre d'interventions justifiées, ii) nombre d'interventions à tort, iii) nombre de mises en place adéquates d'une surveillance, iv) taux de surveillances inutiles arrêtées suite à l'ajout de l'endomicroscopie.</p> <p>Les critères de sécurité : taux de complications (durant la procédure et jusqu'à un mois suivant la procédure), nombre de patients présentant un évènement indésirable (dans le 1^{er} mois suivant la procédure).</p> <p>Critères secondaires : évaluation de la performance diagnostique,</p> <p>Analyse de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives négatives et valeurs prédictives positives (recueil des taux de kystes caractérisés correctement et à tort comme à risque de transformation maligne, et des taux de kystes caractérisés correctement et à tort comme non à risque de de transformation maligne).</p>
Suivi minimal	<p>Pour les critères d'efficacité : 3 ans (il s'agit de l'intervalle de surveillance recommandé).</p> <p>Pour les critères de sécurité : 1 mois suivant la procédure.</p>
Schéma d'étude	<p>Pour l'évaluation des critères d'impact clinique : données issues d'études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge usuelle (sans endomicroscopie) à une prise en charge intégrant l'endomicroscopie.</p> <p>Pour l'évaluation des critères de sécurité : études contrôlées randomisées, études contrôlées de performances diagnostiques, études observationnelles, registres...</p> <p>Pour l'évaluation du critère de jugement secondaire (les performances diagnostiques) : données issues des études contrôlées de performances diagnostiques.</p>

Tableau 2. Résumé des critères d'évaluation retenus pour traiter la question d'évaluation n°2 (PICO).

Population cible	Les patients <i>a priori</i> « opérables », sans pancréatite chronique calcifiante, présentant une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) dont le potentiel de transformation maligne reste indéterminé à l'issue de l'ensemble des examens disponibles (le kyste pancréatique n'a pas d'aspect spécifique à l'imagerie écho-endoscopique et les résultats de l'analyse cyto-logique ou histologique de la ponction-aspiration-biopsie à l'aiguille fine guidée sous écho-endoscopie complétés du dosage des marqueurs intrakystiques n'ont pas été contributifs pour caractériser la lésion kystique).
Intervention à évaluer	Endomicroscopie confocale pancréatique réalisée au décours d'une deuxième écho-endos-copie.
Comparateur	L'écho-endoscopie sans ponction (critères morphologiques) et la ponction-aspiration-biopsie à l'aiguille fine guidée sous écho-endoscopie avec analyse cytologique ou histologique et avec dosage des marqueurs intrakystiques.
Critères d'évaluation	<p>Critères principaux : évaluation de l'utilité clinique incluant,</p> <p>Les critères d'impact clinique : i) nombre d'interventions justifiées, ii) nombre d'interventions à tort, iii) nombre de mises en place adéquates d'une surveillance, iv) taux de surveillances inu-tiles arrêtées suite à l'ajout de l'endomicroscopie.</p> <p>Les critères de sécurité : taux de complications (durant la procédure et jusqu'à un mois sui-vant la procédure), nombre de patients présentant un évènement indésirable (dans le 1^{er} mois suivant la procédure).</p> <p>Critères secondaires : évaluation de la performance diagnostique,</p> <p>Analyse de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives négatives et valeurs prédic-tives positives, (recueil des taux de kystes caractérisés correctement et à tort comme à risque de transformation maligne, et des taux de kystes caractérisés correctement et à tort comme non à risque de transformation maligne).</p>
Suivi minimal	<p>Pour les critères d'efficacité : 3 ans (il s'agit de l'intervalle de surveillance recommandé).</p> <p>Pour les critères de sécurité : 1 mois suivant la procédure.</p>
Schéma d'étude	<p>Pour l'évaluation des critères d'impact clinique : études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge usuelle (sans endomicroscopie) à une prise en charge inté-grant l'endomicroscopie ou méta-analyses d'études contrôlées randomisées.</p> <p>Pour l'évaluation des critères de sécurité : méta-analyses, études contrôlées randomisées, études contrôlées de performances diagnostiques, études observationnelles, registres...</p> <p>Pour l'évaluation du critère de jugement secondaire (les performances diagnostiques) : don-nées issues des études de performances diagnostiques ou méta-analyses d'études de per-formances diagnostiques.</p>

2.4.3. Recueil du point de vue des professionnels

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, la consultation des professionnels concernés par la présente évaluation a été réalisée selon deux méthodes complémentaires :

- la consultation d'experts externes en vue de recueillir des avis scientifiquement argumentés et indépendants sur la littérature analysée, sur leurs pratiques ou sur leurs ressentis ;
- la relecture du document par les représentants d'organismes professionnels et associations de patients concernés par le sujet (cf. ci-dessous), interrogés au titre de parties prenantes²².

²² Cf. Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : https://www.has-sante.fr/upload/docs/applica-tion/pdf/guide_dpi.pdf

2.4.3.1. Consultation des experts du groupe de travail

Composition qualitative

Les experts externes ont été identifiés par l'intermédiaire des Conseils nationaux professionnels (CNP) pour les professionnels de santé (cf. tableau ci-dessous). En complément, un appel à candidatures a été publié sur le site de la HAS sur la période du 22 septembre 2020 au 10 octobre 2020.

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Anatomopathologie	CNP des pathologistes
Chirurgie viscérale	CNP de chirurgie viscérale et digestive
Hépto-gastroentérologie	CNP d'hépto-gastroentérologie
Radiologie	CNP de radiologie et d'imagerie médicale

La HAS n'a pas identifié d'associations de patients œuvrant spécifiquement dans le domaine des tumeurs du pancréas susceptibles de proposer des représentants d'usagers à ce groupe de travail. Plusieurs démarches complémentaires ont par ailleurs été entreprises par la HAS afin d'informer et d'inclure des représentants d'usagers dans le GT, dont la mise en ligne d'un appel à candidatures sur le site de la HAS. Aucune candidature d'un représentant d'usagers n'a été déposée via l'appel à candidatures, de même qu'aucun retour aux diverses sollicitations n'a été enregistré.

Déclaration d'intérêts

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des membres du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS de juillet 2013. Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de lien d'intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation. Ces DPI sont consultables sur le site www.dpi.sante.gouv.fr.

2.4.3.2. Consultation des parties prenantes

Organismes consultés

Conformément à la méthode retenue, la HAS a recueilli les positions des parties prenantes concernées par ce rapport à savoir le Conseil national professionnel (CNP) des pathologistes, le CNP de chirurgie viscérale et digestive, le CNP d'hépto-gastroentérologie, le CNP de radiologie et d'imagerie médicale et France Assos Santé pour recueillir le point de vue des usagers.

Modalités de consultation

Les différents organismes professionnels ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013²³ ; dans le cas présent, comme groupe professionnel concerné en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des actes évalués dans ce rapport. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS.

²³ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

3. Résultats de l'analyse de la littérature

3.1. Processus de sélection

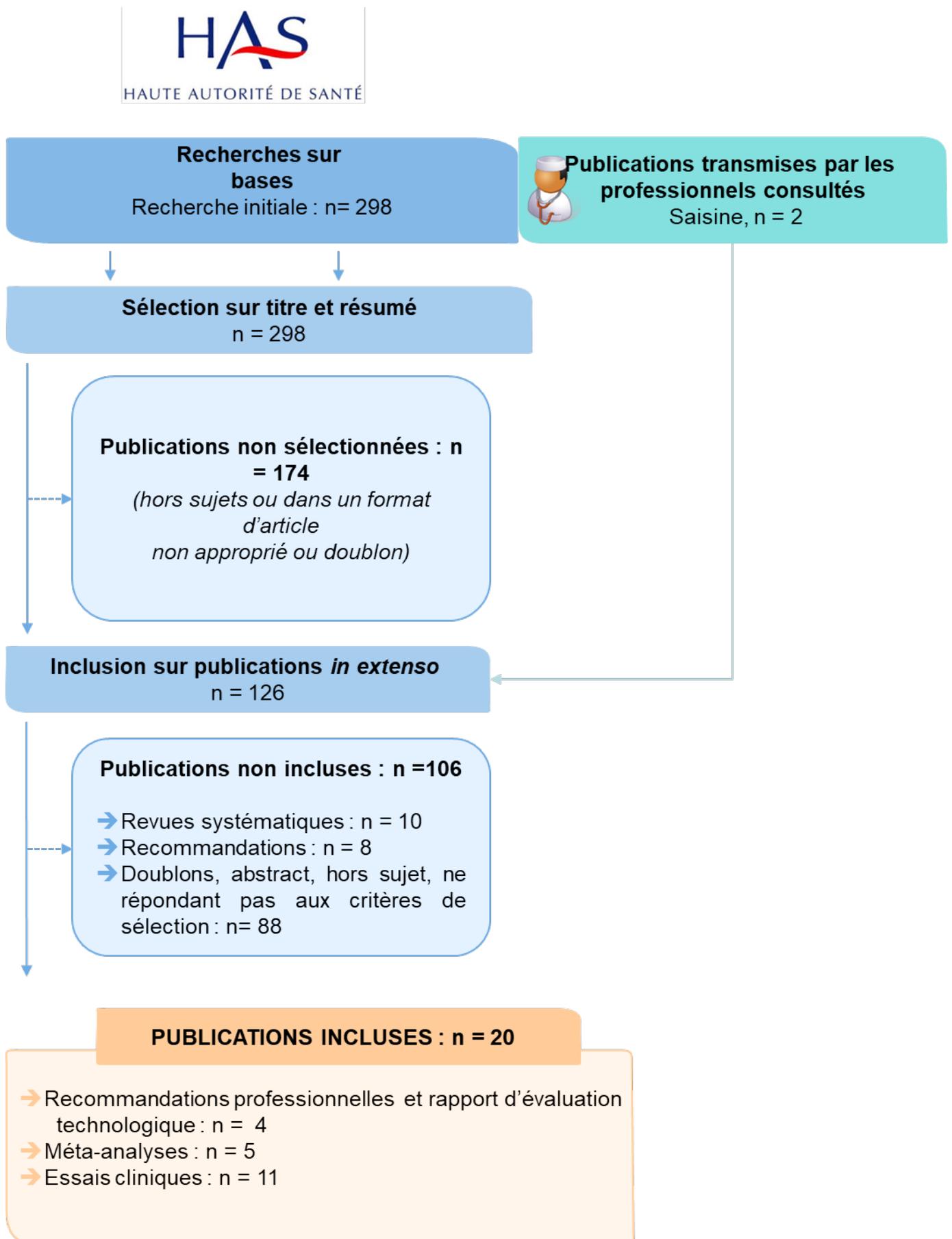
Le processus de sélection des articles à inclure dans l'analyse était commun aux deux questions d'évaluation. La lecture *in extenso* a ensuite permis d'identifier les articles en fonction du contexte clinique propre à chaque question d'évaluation.

La recherche bibliographique initiale a permis d'identifier 298 références. Une première sélection sur titres et abstracts a permis d'exclure 175 références incluant principalement des publications hors sujets et des articles doublons. Ainsi, 124 publications ont été lues *in extenso* et 104 ont été exclues à ce stade (il s'agit d'articles en doublon, d'abstracts et communications concernant des études originales, ainsi que des études hors sujets ou ne répondant pas aux critères de sélection). La liste des publications non retenues et leurs motifs d'exclusion figurent en Annexe 5.

La sélection a permis *in fine* d'identifier 16 publications incluant cinq méta-analyses et 11 études cliniques.

Trois recommandations de bonne pratique et un rapport d'évaluation technologique ont également été retenus, leurs positions générales vis-à-vis de l'endomicroscopie et sa place dans la stratégie de prise en charge sont rapportées au paragraphe 3.4.

Figure 4. Résumé du processus de sélection.



3.2. Revues systématiques

Cinq méta-analyses ont été identifiées à l'issue du processus de recherche (cf. Tableau 3), leur analyse détaillée figure en Annexe 6.

Tableau 3. Les méta-analyses répondant aux critères de sélection.

Méta-analyses, Auteurs	Période de recherche	Nombre d'essais inclus
Kovacevic <i>et al.</i> , 2021 (25)	Non précisée	9
Chin <i>et al.</i> , 2021 (26)	Jusqu'à novembre 2019	11
Saghir <i>et al.</i> , 2021 (27)	Jusqu'à avril 2020	11
Konjeti <i>et al.</i> , 2020 (28)	30 novembre 2019	7
Facciorusso <i>et al.</i> , 2020 (29)	Jusqu'à novembre 2019	10

Les objectifs de ces cinq méta-analyses visaient à évaluer les performances diagnostiques de l'endomicroscopie confocale dans la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques. Il s'agit des mêmes objectifs que ceux fixés dans le cadre de la présente évaluation. Parmi ces cinq méta-analyses, trois (Kovacevic *et al.*, 2021 (25), Chin *et al.*, 2021 (26) et Facciorusso *et al.*, 2020 (29)) ne répondaient pas aux critères méthodologiques exigibles pour l'élaboration d'une revue systématique (recherche documentaire non décrite, méthode de référence non définie, cf. Annexe 6). Les deux méta-analyses les plus récentes (Saghir *et al.*, 2021 (27) et Konjeti *et al.*, 2020 (28)) présentaient une bonne qualité méthodologique²⁴ ; elles ont été réalisées selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'analyse des études, et de présentation des résultats (PRISMA et QUADAS 2). Les mêmes éléments d'évaluation que ceux définis dans les PICO de ce rapport, notamment en termes de populations, d'intervention et de comparateur ont été appliqués par les auteurs de ces deux méta-analyses.

Néanmoins, l'exploitation des résultats de ces méta-analyses dans le cadre de cette évaluation n'a pas été possible. En effet, l'analyse détaillée des essais cliniques qui y ont été inclus soulève des problématiques liées à la diversité des modalités de classement des lésions (bénin vs malin ou pré-malin ou bien mucineux vs séreux) utilisées dans le cadre de ces études ce qui ne permet pas une extraction homogénéisée des données et la construction des tableaux de contingences nécessaires au calcul des performances diagnostiques. De plus, ces méta-analyses ont inclus plusieurs publications et/ou communications ayant porté sur les mêmes cohortes ce qui a conduit à une analyse de données doublons. Pour toutes ces raisons, il a été décidé de réaliser une analyse de l'ensemble des études répondant aux critères de sélection de cette évaluation et d'en extraire les données de manière standardisée (lésions mucineuses/non mucineuses) en contactant le cas échéant les auteurs pour obtenir ces données si celles-ci n'étaient pas retrouvées dans les articles. L'ensemble des données ainsi extraites a été compilé dans le cadre d'une méta-analyse afin de faciliter l'appropriation des résultats.

Les méta-analyses réalisées antérieurement et les conclusions issues de leurs analyses sont présentées dans ce rapport uniquement à titre d'information (cf. Annexe 6).

²⁴ Il s'agit notamment de la méta-analyse de Saghir *et al.*, publiée en 2021.

3.3. Essais cliniques sélectionnés

Onze essais cliniques répondant aux critères de sélection ont été inclus dans cette analyse de la littérature dont une étude évaluant l'impact décisionnel de l'endomicroscopie, et dix études évaluant les performances diagnostiques de l'endomicroscopie.

Aucune étude d'utilité clinique n'a été identifiée par la recherche bibliographique.

Dans les dix études évaluant les performances diagnostiques, l'endomicroscopie a été réalisée au moment de la première écho-endoscopie ce qui correspond à la question n°1 de l'évaluation. Les résultats de l'étude d'impact décisionnel peuvent être utilisés pour traiter les deux questions d'évaluation puisque l'interprétation des résultats de l'endomicroscopie a été réalisée à distance.

Les 11 études incluses dans le cadre de ce rapport d'évaluation sont listées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Liste des études cliniques sélectionnées

Auteurs, année	Objectif et schéma de l'étude clinique	Nombre de patients inclus
Palazzo <i>et al.</i> , 2020 (30)	Évaluation de l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie à la stratégie de prise en charge diagnostique (étude réalisée à partir des données collectées dans le cadre de l'étude CONTACT II (19))	206 patients
Krishna <i>et al.</i> , 2020 (31)	Étude monocentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	144 patients / 65 patients inclus dans l'analyse ²⁵
Hao <i>et al.</i> , 2020 (32)	Étude monocentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	172 patients / 122 patients inclus dans l'analyse
Napoleon <i>et al.</i> , 2019 (19)	Étude multicentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	209 patients / 78 inclus dans l'analyse ²⁶
Kean <i>et al.</i> , 2019 (21)	Étude multicentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	62 patients / 48 patients inclus dans l'analyse
Haghighi <i>et al.</i> , 2019 (33)	Étude monocentrique rétrospective d'évaluation des performances diagnostiques de l'endomicroscopie.	32 patients inclus dans l'étude et dans l'analyse
Kadayifci <i>et al.</i> , 2017 (34)	Étude monocentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	20 patients inclus / 18 dans l'analyse
Kongkam <i>et al.</i> , 2016 (35)	Étude monocentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	22 patients inclus dans l'étude et dans l'analyse
Nakai <i>et al.</i> , 2015 (36)	Étude monocentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	30 patients inclus dans l'étude et dans l'analyse

²⁵ Il s'agit des patients ayant une tumeur réséquée ; pour ce qui concerne les 79 patients non réséqués, les auteurs ont présenté les résultats des performances diagnostiques mais il n'est possible d'extraire les tableaux 2X2 pour les inclure dans la méta-analyse. L'auteur principal de l'étude a été contacté mais il n'était pas en mesure de transmettre les résultats (départ de la personne chargée des données).

²⁶ Seuls les patients avec un diagnostic de certitude ont été inclus dans le cadre de cette étude (pièce opératoire ou cytologie contributive).

Auteurs, année	Objectif et schéma de l'étude clinique	Nombre de patients inclus
Napoleon <i>et al.</i> , (37)	Étude multicentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	43 patients / 31 patients inclus dans l'analyse
Konda <i>et al.</i> , 2013 (38)	Étude multicentrique prospective d'évaluation des performances diagnostiques	74 patients / 31 patients inclus dans l'analyse

Les données de l'étude évaluant l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie sont présentées individuellement. Les données des dix études évaluant les performances diagnostiques de l'endomicroscopie ont été regroupées dans le cadre d'une méta-analyse.

3.3.1. Étude d'impact décisionnel

Etude de Palazzo *et al.*, 2020 (30) : *Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions.*

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie à la stratégie de prise en charge diagnostique habituelle. Il s'agit d'une étude réalisée à partir des données collectées dans le cadre de l'étude CONTACT II (19).

Cinq experts non impliqués dans l'étude CONTACT II (trois gastroentérologues et deux anatomocytologistes) ont analysé les données de patients en vue d'évaluer l'impact de l'ajout de l'endomicroscopie sur la décision de prise en charge des patients. Les cinq experts ont reçu une présentation des critères diagnostiques à prendre en compte à partir des images de l'endomicroscopie afin de standardiser les pratiques dans le cadre de cette étude.

Deux processus ont été mis en place pour établir le diagnostic de la lésion kystique :

- ➔ le diagnostic de prise en charge était établi après l'examen des données cliniques, des données de l'écho-endoscopie, et enfin des données de l'écho-endoscopie plus la cytologie, les dosages du CEA et de l'amylase ;
- ➔ le diagnostic de prise en charge était établi après l'examen de l'ensemble des données citées ci-dessus auxquelles sont rajoutées les données de l'endomicroscopie.

Les deux processus étaient séparés de deux semaines et l'ordre des patients, entre les deux processus, a été refait de manière aléatoire.

A l'issue de chaque processus, chaque clinicien établissait un diagnostic en classant les lésions kystiques selon huit types (kyste séreux, kyste mucineux, TIPMP, pseudokyste, tumeurs neuroendocrines, kyste mucineux indéterminé, lésion indéterminée, ou autre type de lésion). Ensuite, en fonction du diagnostic établi, le clinicien proposait une prise en charge parmi les trois options offertes dans le cadre de cette étude : i) ni surveillance, ni chirurgie, ii) surveillance, iii) chirurgie.

Durant le processus de diagnostic, chaque clinicien était en insu des diagnostics, des propositions de prise en charge des autres cliniciens, et du diagnostic posé lors de la première phase de l'étude CONTACT II. L'accord sur le diagnostic définitif et la décision de prise en charge définitive étaient obtenus si au moins les avis de trois experts sur cinq étaient concordants ; dans le cas contraire, la lésion était classée comme indéterminée.

Population

Les données des 206 patients inclus et analysés dans le cadre de l'étude CONTACT II, ont été analysées dans le cadre de cette étude. Les experts ont analysé les images enregistrées.

Intervention

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie ; le diagnostic basé sur l'endomicroscopie a été réalisé à distance de l'examen en insu des résultats des autres examens (écho-endoscopie, cytologie, ACE, amylase).

Dans le cadre de cette étude, l'endomicroscopie a été réalisée au même moment que l'écho-endoscopie ce qui correspond au positionnement de la question n°1 de la présente évaluation. Néanmoins, étant donné que les examens ont été examinés *a posteriori et en insu*, l'exploitation de ces données est également possible pour traiter la question n°2.

Comparateur

Prise en charge standard incluant l'écho-endoscopie, en complément de la cytologie, et des dosages de l'ACE et de l'amylase.

Résultats

Impact sur le diagnostic final

L'ajout de l'endomicroscopie a conduit à une modification du diagnostic final dans 57 cas (27 %).

Nature de la lésion	Nombre de lésions identifiées par la prise en charge standard	Nombre de lésions identifiées par l'ajout de l'endomicroscopie	p
TIPMP des conduits secondaires	48	65	p=0,002
Lésions mucineuses indéterminées	35	16	p=0,001
Kystes séreux	70	76	p=0,034
Kystes indéterminés	18	11	p=0,108
Lésions mucineuses néoplasiques	16	18	p=0,637
Tumeurs neuroendocrines	8	9	p=0,317
Pseudo kystes	7	8	p=0,564
Autres	4	3	p=0,317

Impact sur la prise en charge

L'ajout de l'endomicroscopie a conduit à une modification de la prise en charge chez 58 patients (28 %). L'ajout de l'endomicroscopie a changé la prise en charge basée initialement sur une surveillance à une prise en charge sans surveillance, ni chirurgie chez 33 patients. À noter que parmi 34 patients initialement orientés vers la chirurgie dans le cadre de la prise en charge standard, six ont été réorientés vers une surveillance. Par ailleurs, neuf patients parmi les 122 orientés initialement vers une surveillance ont été réorientés vers la prise en charge chirurgicale suite à l'ajout de l'endomicroscopie.

Nature de la lésion	Nombre de lésions identifiées par la prise en charge standard	Nombre de lésions identifiées par l'ajout de l'endomicroscopie	p
Ni surveillance, ni chirurgie	45	79	p<0,0001
Surveillance	122	88	p<0,0001
Chirurgie	34	36	p=0,617
Pas de consensus final	5	3	

Au regard des données de cette étude, il apparaît que l'ajout de l'endomicroscopie engendre des changements de décisions des cliniciens de manière significative.

L'ajout de l'endomicroscopie à la procédure de prise en charge standard a conduit à une modification du diagnostic final pour 27 % des lésions examinées, ce qui a abouti à une modification de la prise en charge chez 28 % des patients inclus dans le cadre de cette étude.

Néanmoins, il convient de rappeler que les changements de diagnostic et les décisions de prise en charge qui découlent de la stratégie intégrant l'endomicroscopie sont soumis à incertitude car ils sont issus de l'interprétation des données par les experts (examens diagnostiques de la prise en charge courante et de l'endomicroscopie) et n'ont pas été validés pour l'ensemble des patients de l'étude par la méthode de référence ou gold standard (histologie de la pièce opératoire) choisi dans le cadre de l'étude CONTACT II. Le diagnostic de certitude a en effet été obtenu uniquement chez les patients réséqués (78/206 patients). Ainsi, il est difficile dans ce contexte de statuer sur la pertinence d'un changement de décision intervenant après l'ajout de l'endomicroscopie.

A noter que les données de l'imagerie en coupe (scanner ou IRM) réalisées en amont de l'endomicroscopie n'ont pas été transmises aux experts ce qui pourrait constituer une limite dans le sens où ces données sont utilisées dans la pratique courante pour orienter la prise en charge.

3.3.2. Évaluation des performances diagnostiques de l'endomicroscopie

Dix essais cliniques évaluant les performances diagnostiques ont été sélectionnés et leurs données ont été incluses dans une méta-analyse. Parmi ces études, six sont des études monocentriques ; leurs effectifs sont compris entre 18 et 122 patients avec sept études dont l'effectif est inférieur à 50 patients (cf. Tableau 4).

Au total, 452 patients ont été inclus dans le cadre de cette méta-analyse dont 225 patients présentant des lésions mucineuses ce qui constitue une prévalence de 59 %.

Les caractéristiques de ces études sont présentées dans le Tableau 4, leurs descriptions détaillées sont présentées en Annexe 7.

3.3.2.1. Critère et modalité de sélection des essais cliniques

Les essais inclus dans la méta-analyse ont été sélectionnés conformément aux critères de sélection préétablis. Il s'agit d'études évaluant les performances diagnostiques de l'endomicroscopie dans la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques et publiés *in extenso* dans un journal à comité de lecture.

Dans le cadre de cette évaluation, il avait été initialement prévu (phase de cadrage) de sélectionner les études ayant comparé l'endomicroscopie à la stratégie diagnostique conventionnelle qui s'appuie sur les données composites de l'écho-endoscopie sans ponction (critères morphologiques) et de la ponction-aspiration-biopsie à l'aiguille fine guidée sous écho-endoscopie avec analyse cytologique et dosage des marqueurs intrakystiques. Il est à noter que sur les dix essais cliniques inclus dans le cadre de cette méta-analyse, seuls cinq essais ont présenté ces résultats comparatifs. Les cinq autres essais ont fait le choix d'analyser uniquement les patients réséqués en utilisant comme critère de jugement l'analyse de la pièce opératoire (méthode de référence).

Néanmoins, dans l'ensemble des essais cliniques retenus, les examens relevant de la pratique courante ont été réalisés chez tous les patients, ce qui a permis d'extraire les données permettant la transposition de leurs résultats à la pratique²⁷. Pour cette raison, il a été décidé de garder les essais ne rapportant pas les résultats du comparateur dans le cadre de cette méta-analyse.

Chaque référence bibliographique identifiée a été examinée par l'évaluateur, la pré-sélection des articles s'est faite sur titre et abstract, la sélection *in fine* a été faite après lecture de l'article *in extenso*.

3.3.2.2. Critères de jugement

Plusieurs modalités de classement des lésions ont été retrouvées dans la littérature. Certains auteurs ont classé les différentes lésions par type lésionnel sans les classer en catégorie ; dans d'autres publications, les lésions ont été regroupées en lésions mucineuses *versus* lésions non mucineuses, ou bien en lésions malignes, pré-malignes et bénignes. Dans le cadre de cette évaluation, il a été fait le choix de classer les lésions en deux catégories : lésions mucineuses présentant un risque de transformation maligne (incluant les kystes mucineux et les TIPMP) *versus* les lésions non mucineuses (incluant les pseudokystes, les kystes séreux). Le classement de ces lésions a été réalisé à partir des données fournies dans la publication.

Les critères principaux d'évaluation retenus pour cette analyse sont la sensibilité et la spécificité :

- ➔ **la sensibilité** est définie comme la capacité de l'endomicroscopie à détecter une lésion mucineuse lorsqu'elle est présente ; elle s'exprime par le rapport des lésions caractérisées correctement comme mucineuses (à risque de transformation maligne) sur l'ensemble des lésions analysées ;
- ➔ **la spécificité** est définie comme la capacité de l'endomicroscopie à caractériser une lésion non mucineuse lorsque la composante mucineuse est absente ; elle s'exprime par le rapport des lésions caractérisées correctement comme non mucineuses (bénignes) sur l'ensemble des lésions non mucineuses analysées.

	Référence standard : lésion mucineuse	Référence standard : lésion non mucineuse
Endomicroscopie : lésion mucineuse	a	b
Endomicroscopie : lésion non mucineuse	c	d

Se endomicroscopie = $a / a+c$ - Sp endomicroscopie = $d / b+d$

Les résultats nécessaires à l'estimation des sensibilités et des spécificités telles que définies ont été extraits. Lorsque les tableaux de contingences 2X2 n'étaient pas publiés ou si les résultats ne

²⁷ La séquence des examens et leur rendu ne sont pas détaillés dans l'ensemble des publications.

permettaient pas de les reconstituer, les auteurs principaux des études ont été contactés afin de transmettre ces éléments.

3.3.2.3. Contexte clinique et technique des essais

L'analyse des essais sélectionnés fait ressortir une grande variabilité notamment au niveau des choix des populations incluses, au niveau de la séquence de réalisation de l'endomicroscopie, au niveau du choix de la méthode de référence, et des modalités de classement des lésions.

Variabilité des populations incluses

Une grande variabilité est notée dans les essais concernant des populations incluses et de la manière dont sont classées les lésions. Cette variabilité concerne :

- les tailles des lésions et le stade de leur découverte ;
- la présentation ou pas de symptômes par les patients au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- la séquence des examens réalisés en amont de l'endomicroscopie et la connaissance de leurs résultats par le clinicien réalisant et interprétant cet acte. Cette information est rarement décrite ce qui rend difficile l'appréciation de l'applicabilité à la population cible ;
- les modalités de classement des lésions sont différentes en fonction des essais. Certains auteurs ont rapporté des résultats par type lésionnel sans les regrouper par classe, d'autres ont fait le choix de catégoriser les lésions en kystes mucineux *versus* kystes non mucineux et en lésions malignes *versus* lésions bénignes.

Variabilité de réalisation et positionnement de l'endomicroscopie

Dans l'ensemble des essais, l'endomicroscopie a été réalisée en adjonction à la première écho-endoscopie mais l'exploitation des images de l'endomicroscopie était différente en fonction des études (lecture et interprétation en direct *versus* lecture et interprétation en différé). Dans certaines études, plusieurs cliniciens étaient chargés de l'interprétation des résultats ce qui pose une question d'applicabilité dans la pratique courante. Au-delà des conditions d'interprétation, il est également constaté une variabilité des conditions de réalisation de l'endomicroscopie avec des injections par voie intraveineuse de fluorescéine de 5 % ou de 10 % et un volume injecté variant de 2,5 mL à 5 mL selon les études. La durée de la procédure oscillait entre cinq et dix minutes. Enfin, dans la majorité des études, les cliniciens ont été formés à la réalisation et à l'interprétation des images de l'endomicroscopie.

Ces hétérogénéités rendent difficile l'appréciation de l'applicabilité et le positionnement de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique.

Absence de méthode de référence parfaite (gold standard parfaite)

L'autre source de variabilité entre les études est le choix de la méthode de référence (gold standard). Cela s'explique par l'absence de méthode de référence parfaite permettant de classer les lésions avec grande certitude. Lorsque les patients sont réséqués, le diagnostic de certitude peut être obtenu par l'analyse de la pièce opératoire. En revanche, pour les patients non réséqués, il est difficile d'obtenir le diagnostic de certitude notamment pour les patients avec des lésions non mucineuses (jugées à faible risque de transformation maligne). Pour pallier cette difficulté, les choix des auteurs ont été très divers, variant des panels d'experts, au suivi à plus ou moins long terme (13 à 36 mois de suivi en fonction des études), ou encore à l'exclusion des patients non réséqués de l'analyse. Dans tous les cas, ces situations présentaient des difficultés d'interprétation rendant l'exploitation des résultats et le calcul de performances diagnostiques difficile.

Il existe également une grande variabilité concernant le choix du comparateur puisque dans cinq des dix essais inclus, aucun comparateur n'a été sélectionné, et dans les autres essais, le comparateur était à chaque fois différent (écho-endoscopie seule, écho-endoscopie associée à la cytologie et/ou au dosage de l'ACE, et/ou au test visuel (cf. Annexe 7). Cette hétérogénéité pourrait trouver une explication dans l'évolution des pratiques dans le temps et dans leur diversité entre pays.

3.3.2.4. Validé méthodologique des essais analysés

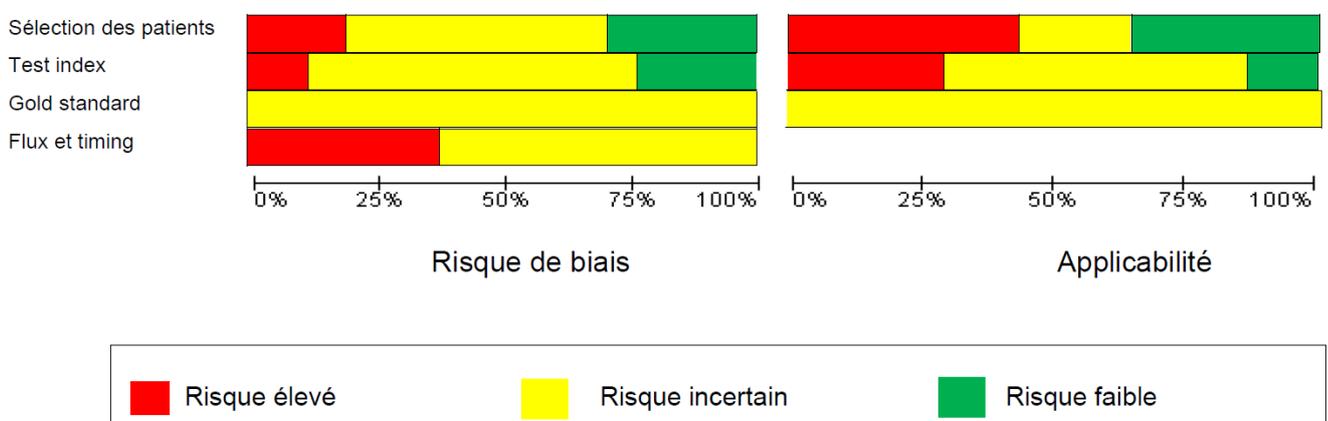
La validité interne et l'applicabilité des dix études de performances diagnostiques incluses dans la méta-analyse ont été appréciées par l'utilisation de la grille QUADAS 2²⁸. Les résultats de cette analyse sont présentés dans les Figure 5 et 6. Les analyses détaillées par étude sont présentées en Annexe 4.

En premier lieu, il est à noter que la majorité des essais identifiés n'ont que partiellement respecté les standards *STARD* de publication. Ainsi, pour la majorité des essais, leur schéma de mise en œuvre reste souvent imprécis, l'application d'un protocole préétabli est évoquée dans l'ensemble des études, un numéro d'enregistrement d'un protocole est rapporté dans six études. La séquence d'examen réalisés avant l'endomicroscopie est très peu détaillée. Le flux des patients, et les résultats détaillés et présentés sous forme de tableau de contingence 2x2, sont rarement rapportés. Pour les autres études, les tableaux de contingence ont été calculés par l'exploitation des données fournies dans le cadre des études²⁹.

Une limite est notée également dans certains essais qui ont exclu de l'analyse les patients non réséqués et les patients n'ayant pas de preuve cytologique, rendant ainsi l'exploitation des données et l'applicabilité des résultats difficile.

En conclusion, du fait des variabilité constatées entre les essais inclus et de leurs risques de biais jugés incertain ou élevé, la méta-analyse réalisée par la HAS est associée à une validité méthodologique incertaine et ses résultats doivent par conséquent être interprétés en tenant compte de cette réserve.

Figure 5. Analyse de la méthodologie des essais inclus par la grille QUADAS 2.



²⁸ <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>

²⁹ Lorsque les données fournies ne permettaient pas ce calcul ou qu'il existait un doute, une correspondance a été adressée aux auteurs des publications concernées afin qu'ils puissent compléter les tableaux.

Figure 6. Résultats de l'analyse méthodologique des essais par la grille QUADAS 2.

	<u>Risque de biais</u>				<u>Applicabilité</u>		
	Sélection des patients	Test index	Gold standard	Flux et timing	Sélection des patients	Test index	Gold standard
Haghighi et al, 2019							
Hao et al, 2020							
Kadayifci et al, 2017							
Kean et al, 2019							
Konda et al, 2013							
Kongram et al, 2016							
Krishna et al, 2020							
Nakai et al, 2015							
Napoleon et al, 2014							
Napoleon et al, 2019							

	Risque élevé		risque incertain		risque faible
--	---------------------	--	-------------------------	--	----------------------

3.3.2.5. Résultats principaux de la méta-analyse

Les dix essais cliniques ont été répartis en deux groupes à l'issue de l'appréciation de leurs validités internes et de leurs applicabilités par la grille QUADAS 2.

Essais cliniques présentant un faible risque de biais	Krishna <i>et al.</i> , 2020 (31) Napoleon <i>et al.</i> , 2019 (19) Napoleon <i>et al.</i> (37)
Essais cliniques présentant un risque de biais incertain ou élevé	Hao <i>et al.</i> , 2020 (32) Kean <i>et al.</i> , 2019 (21) Haghighi <i>et al.</i> , 2019 (33) Kadayifci <i>et al.</i> , 2017 (34) Kongkam <i>et al.</i> , 2016 (35) Nakai <i>et al.</i> , 2015 (36) Konda <i>et al.</i> , 2013 (38)

Trois analyses ont été réalisées :

- une analyse incluant l'ensemble des dix essais cliniques retenus dans le cadre de cette évaluation ;
- une analyse incluant uniquement les trois essais cliniques présentant un risque de biais faible ;
- une analyse incluant uniquement les sept essais cliniques présentant un risque de biais élevé ou incertain.

Analyse statistique

La sensibilité et la spécificité telles que définies plus haut ont été estimées par la méthode de la régression bivariée en utilisant un modèle binomial mixte, logiciel *R*, package « *glmnet* ». L'hétérogénéité sera évaluée par l'examen des *forest plot* et des courbes ROC.

Résultats de l'analyse incluant l'ensemble des dix essais cliniques retenus dans le cadre de cette évaluation

La sensibilité estimée de l'endomicroscopie sur l'ensemble des dix essais inclus dans cette méta-analyse est de 85 % [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 76 %-90 %] ; la spécificité est estimée à 87 % [IC95 % 76 %-93 %].

Figure 7. Résultats de l'analyse incluant l'ensemble des dix essais cliniques retenus dans le cadre de cette évaluation.

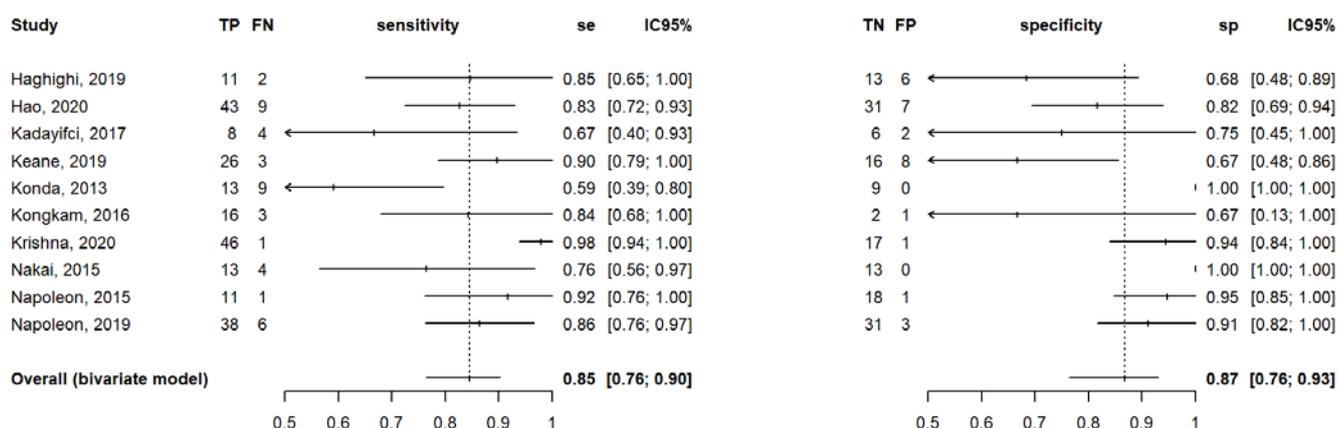
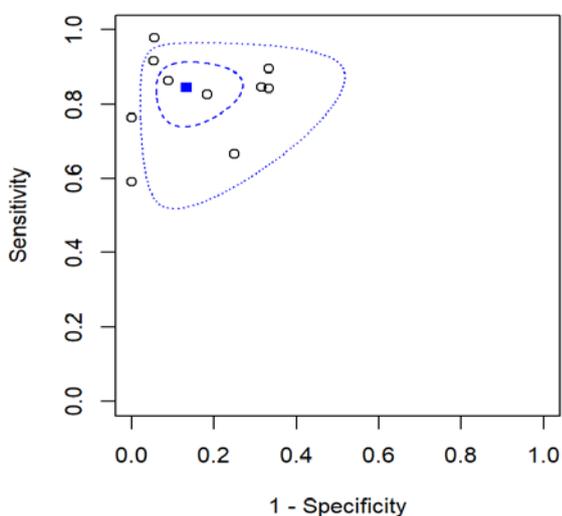


Figure 8. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les dix essais cliniques inclus.



Résultats de l'analyse incluant uniquement les trois essais cliniques présentant un risque de biais faible

La sensibilité estimée de l'endomicroscopie sur l'ensemble des dix essais inclus dans cette méta-analyse est de 93 % [IC95 % 82 %-97 %] ; la spécificité est estimée à 93 % [IC95 % 84 %-97 %].

Résultats de l'analyse incluant uniquement les sept essais cliniques présentant un risque de biais élevé ou incertain

La sensibilité estimée de l'endomicroscopie sur l'ensemble des dix essais inclus dans cette méta-analyse est de 80 % [IC95 % 70 %-87 %] ; la spécificité est estimée à 83 % [IC95 % 68 %-91 %].

Figure 9. Résultats des analyses en sous-groupe en fonction du risque de biais.

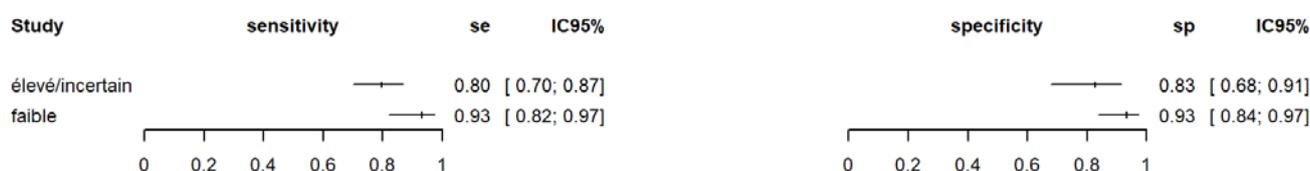


Figure 10. Courbe ROC présentant les résultats en fonction du risque de biais de essais cliniques inclus.

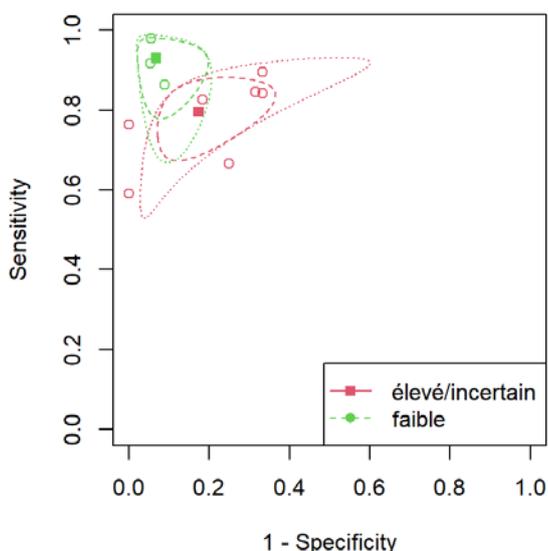


Figure 11. Résultats détaillés de l'analyse incluant les essais cliniques présentant un risque de faible de biais.

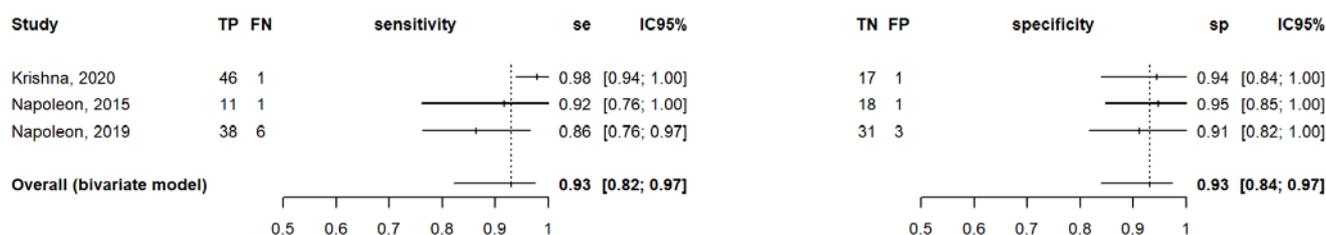


Figure 12. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les essais à faible risque de biais.

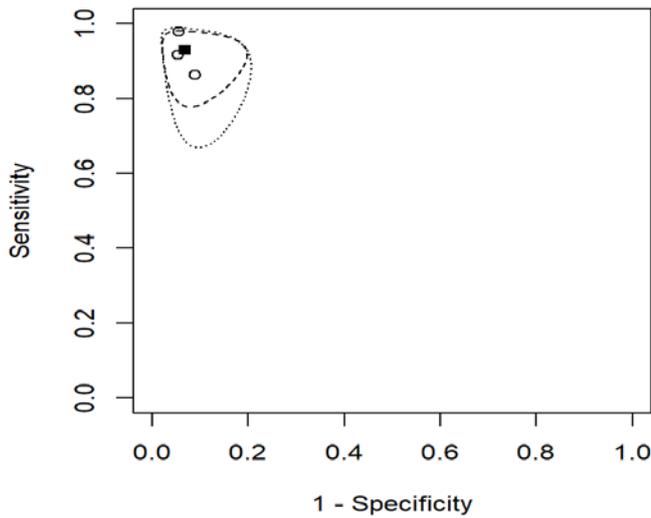


Figure 13. Résultats détaillés de l'analyse incluant les essais cliniques présentant un risque de biais élevé ou incertain.

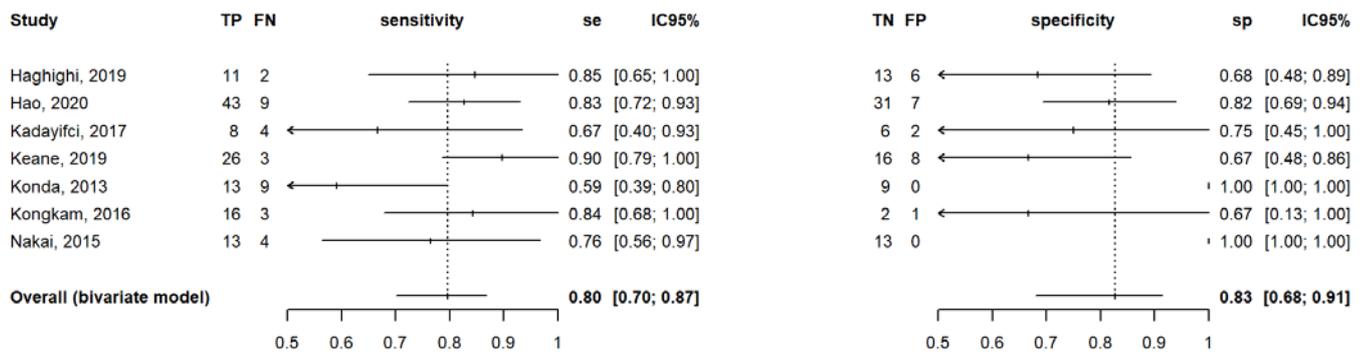


Figure 14. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les essais avec un risque de biais élevé ou incertain.

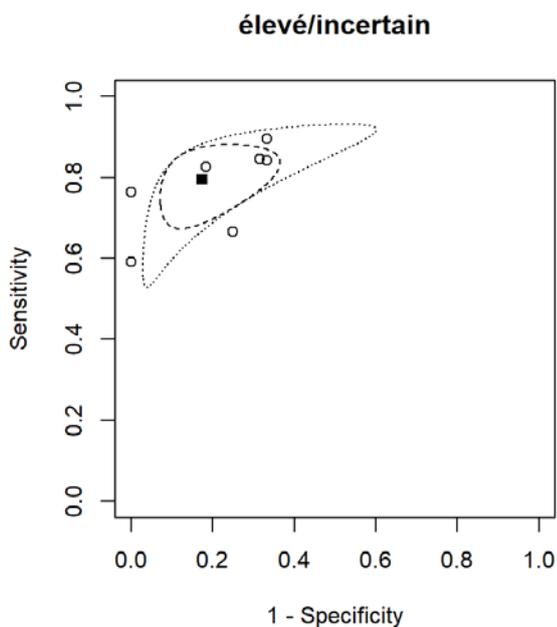
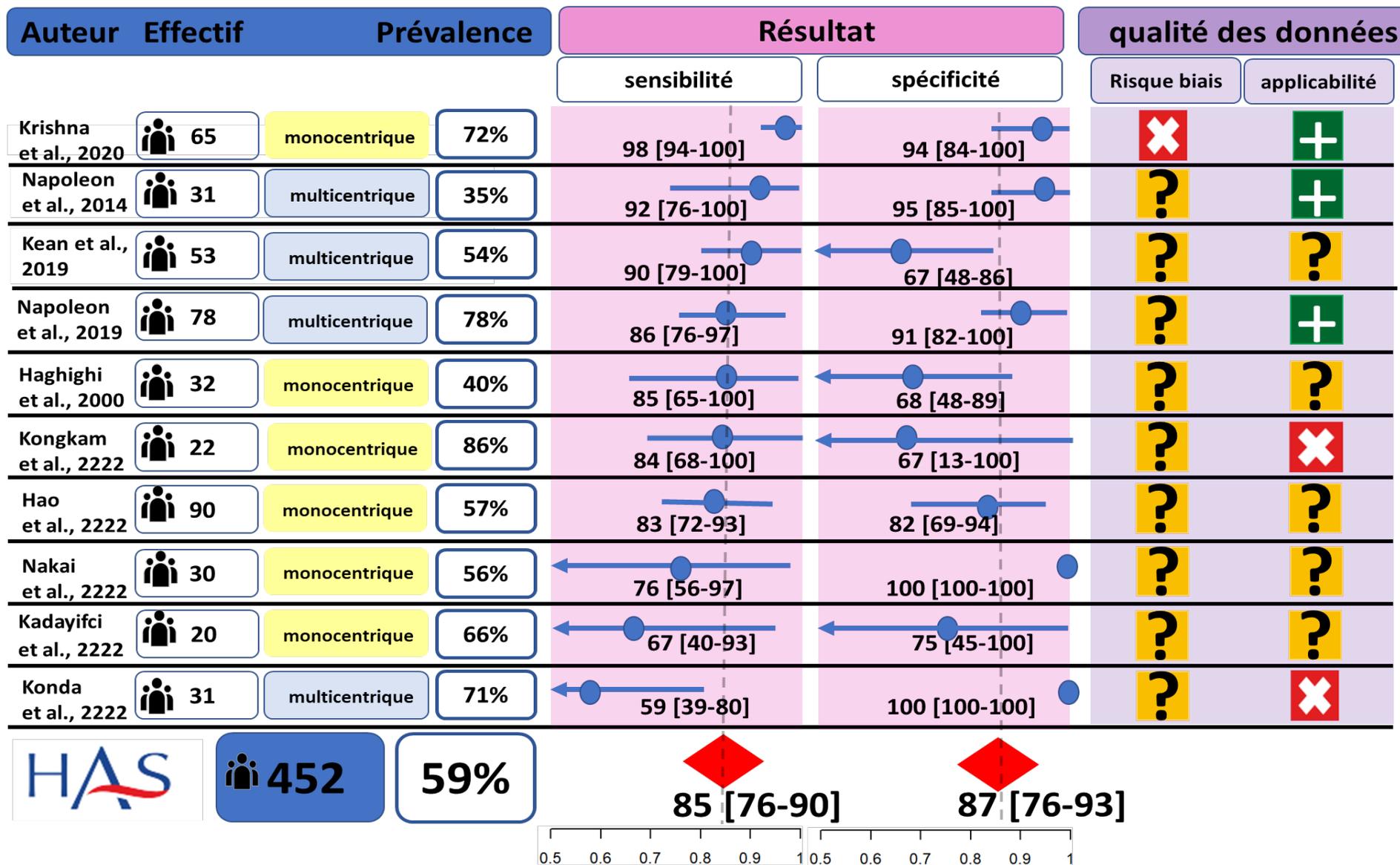


Figure 15. Synthèse des résultats de la méta-analyse.



Mise en perspective avec les résultats des méta-analyses antérieures

Les résultats obtenus dans le cadre de cette méta-analyse en termes de performances diagnostiques sont proches des résultats obtenus dans le cadre des méta-analyses antérieures, les figures 16 et 17 présentent les résultats de sensibilité et de spécificité obtenus dans le cadre de la méta-analyse réalisée dans le cadre de cette évaluation et ceux obtenus dans les méta-analyses antérieures.

Figure 16. Mise en perspective des résultats de la sensibilité par rapport aux méta-analyses antérieures.

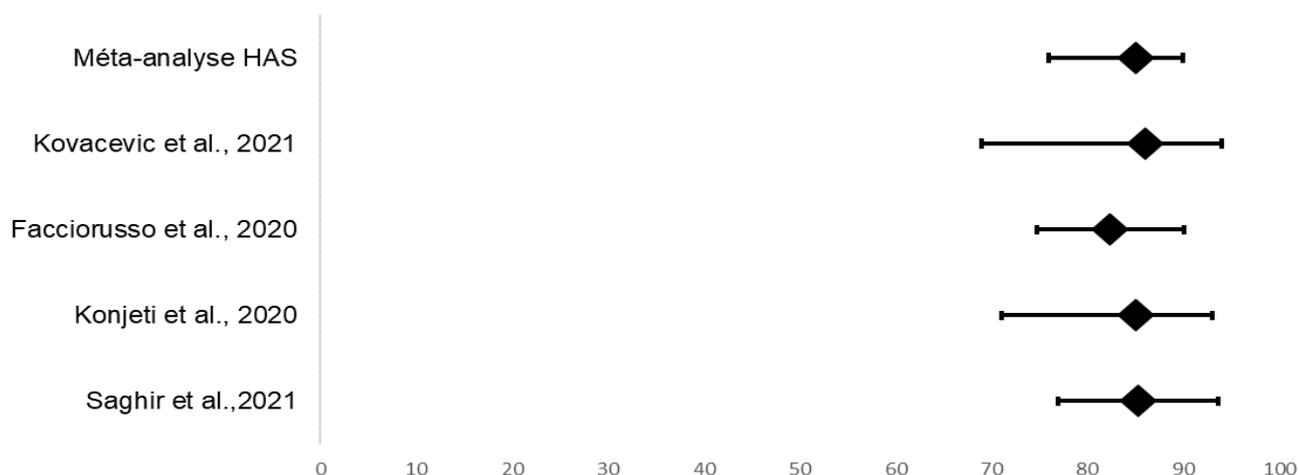
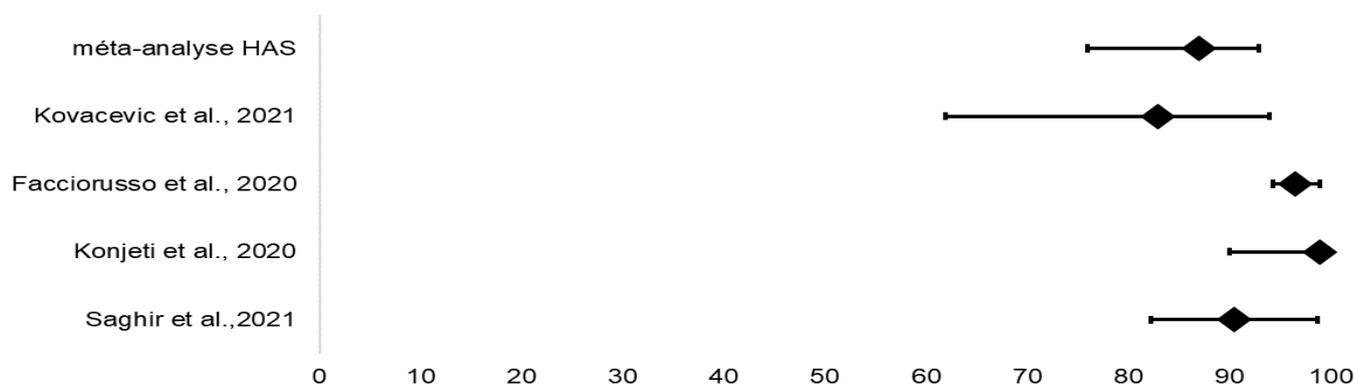


Figure 17. Mise en perspective des résultats de la spécificité par rapport aux méta-analyses antérieures.



Les valeurs de sensibilité et de spécificité estimées dans la méta-analyse compilant les dix essais retenus sont respectivement à 85 % [IC95 % 76 %-90 %] et 87 % [IC95 % 76 %-93 %] et apparaissent satisfaisantes. Néanmoins, il faut souligner la faible qualité des données compilées qui rend la validité méthodologique de la méta-analyse incertaine.

Il est par ailleurs à noter que les études présentant un risque faible de biais ayant inclus un nombre important de patients présentent de réelles limites d'exploitation de leurs résultats. Dans l'étude de Napoleon *et al.*, seuls les patients présentant un diagnostic de certitude (patients réséqués ou patients avec une cytologie positive) ont été inclus dans l'analyse et, dans

l'étude de Krishna *et al.*, seules les données des patients réséqués sont disponibles et ont pu être exploitées dans le cadre de cette méta-analyse.

Ainsi, dans la méta-analyse réalisée par la HAS, les données compilées disponibles omettent les résultats d'une partie de la population, notamment en raison de la difficulté à discriminer les vrais et les faux-négatifs.

Cette difficulté est due d'une part à l'impossibilité d'opérer des patients sans preuve cytologique (tout à fait légitime), et d'autre part à l'absence de méthode de référence parfaite pour les patients non réséqués (durée de suivi suffisamment longue). En l'absence de ces données, il n'est pas aisé de conclure avec certitude sur les valeurs de performances diagnostiques. De plus, en l'absence de données d'utilité clinique, il n'est pas possible d'anticiper les conséquences potentielles qu'engendreraient l'ajout de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge notamment en matière de pourcentage de patients réséqués à tort qui pourraient être évités par le recours à l'endomicroscopie, de pourcentage de lésions présentant un risque de dégénérescence et non réséqués, ou de taux de surveillances inutiles arrêtées.

Enfin, dans le cadre de ces études, l'endomicroscopie a été réalisée au décours de la première écho-endoscopie sans attendre les résultats de l'analyse du matériel de ponction. Ainsi, parmi les patients inclus dans les essais cliniques, certains ne relevaient pas du doute diagnostique et la preuve cytologique disponible aurait été suffisante pour caractériser la nature de la lésion. La compilation dans ces essais de patients pour lesquels il n'existe pas de doute diagnostique et dont le statut (mucineux/non mucineux) pouvait être *a priori* connu, pourrait induire une surestimation des performances diagnostiques.

3.3.3. Évaluation du profil de sécurité de l'endomicroscopie

Les données relatives à la sécurité d'utilisation de l'endomicroscopie ont été recherchées et extraites lorsqu'elles étaient rapportées dans le cadre des essais sélectionnés pour l'évaluation des performances diagnostiques.

Le taux d'effet indésirable a été rapporté dans six essais cliniques.

3.3.3.1. Taux de pancréatite aiguë

Des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés dans cinq des six essais cliniques ayant renseigné des critères de sécurité. Le taux de pancréatite aiguë était variable entre les différents essais ; il se situait entre 1,3 % pour le taux le plus faible et 7 % pour le taux le plus élevé.

3.3.3.2. Allergie à la fluorescéine

Un seul cas d'allergie à la fluorescéine a été rapporté dans l'ensemble des essais.

À noter que des cas d'hémorragies kystiques ont été également rapportés dans le cadre d'un seul essai.

3.4. Recommandations de bonne pratique

Trois recommandations de bonne pratique et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés dans le cadre cette évaluation. Il s'agit de :

- recommandations de l'*European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms*, publiées en 2018 ;
- recommandations de l'*American college of gastroenterology* intitulées *Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts*, publiées en 2018 ;
- recommandations de l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* intitulées *Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology*, mises à jour en 2017 ;
- Rapport du NICE intitulé *Cellvizio confocal endomicroscopy system for characterising pancreatic cysts*, publié en 2016.

Le recours à l'endomicroscopie dans la pratique courante pour la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques n'est préconisé par aucune recommandation de bonne pratique. Les auteurs indiquent que les données disponibles sont peu nombreuses et soulignent également la survenue relativement fréquente d'événements indésirables (pancréatite et hémorragies intrakystique). Il est à noter que l'ensemble de ces recommandations ont été réalisées avant la publication des cinq dernières études évaluant les performances diagnostiques de l'endomicroscopie (cf. Tableau 4).

Les positions respectives de ces recommandations quant au recours à l'endomicroscopie pour la prise en charge diagnostique des lésions kystiques pancréatiques sont rapportées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Conclusions des recommandations de bonne pratique.

Recommandation, année	Conclusion des auteurs
<i>European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms</i> , publiées en 2018	Les auteurs recommandent de ne pas utiliser l'endomicroscopie dans le cadre du diagnostic différentiel des kystes pancréatiques. Les auteurs ont souligné la nécessité de disposer de données complémentaires. Ils ont exprimé leur préoccupation majeure quant à la survenue d'événements indésirables de manière fréquente.
<i>American College of Gastroenterology</i> intitulées <i>Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts</i> , publiées en 2018	Les auteurs jugent encourageant les données de performances diagnostiques issues des études analysées. Néanmoins, ils précisent que seul un nombre faible de cas ont été comparé au gold standard ; les auteurs indiquent attendre les résultats d'autres études avant de se prononcer sur une possible préconisation de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge des tumeurs kystiques pancréatiques.
<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)</i> intitulées <i>Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology</i> , mises à jour en 2017	Les auteurs indiquent qu'ils ne disposent pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation de l'endomicroscopie en pratique en dehors d'un contexte de recherche clinique. Ils soulignent la survenue relativement fréquente d'événements indésirables (pancréatite et hémorragies intrakystique).
Rapport du NICE intitulé <i>Cellvizio confocal endomicroscopy system for characterising pancreatic cysts</i> , publié en 2016	Il s'agit d'un rapport qui a porté sur l'analyse de trois études de performances diagnostiques. À l'issue de cette analyse et compte tenu du faible nombre de patients inclus dans ces études et de la faiblesse méthodologique des essais cliniques analysés, les auteurs du rapport indiquent que l'endomicroscopie ne sera pas intégrée dans les recommandations du NICE portant sur les lésions kystiques du pancréas.

4. Recueil de la position des professionnels

4.1. Réunion du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni le 23 mars 2022. L'objectif de la réunion était de recueillir la position des membres du groupe de travail (GT) sur l'intérêt clinique de l'utilisation de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques du pancréas, au regard de l'analyse des données de la littérature et de leurs pratiques. Les membres du GT étaient également invités, le cas échéant, à commenter et à compléter la version provisoire du rapport d'évaluation réalisé par la HAS ainsi que le questionnaire envoyé en amont de la réunion aux membres du GT. L'ensemble des remarques et commentaires recueillis à l'oral et par écrit ont été intégrés au compte-rendu de la réunion présenté en Annexe 2.

Concernant la validation de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment de la 1^{ère} écho-endoscopie) : quatre experts ont validé l'indication ; six se sont exprimés contre la validation de l'indication.

Concernant la validation de l'indication de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé **après** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment d'une 2^{ème} écho-endoscopie) : neuf experts ont validé l'indication ; un expert s'est exprimé contre la validation de l'indication.

Concernant les conditions de réalisation, les experts considèrent que l'endomicroscopie doit être réalisée par un gastroentérologue réalisant des endoscopies et disposant d'une formation à l'utilisation de l'endomicroscopie. La courbe d'apprentissage est estimée à environ 30 procédures. L'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie. La présence d'un anatomopathologiste durant l'examen pour le recueil ou l'interprétation des images de l'endomicroscopie n'est pas nécessaire. L'endomicroscopie est un acte très technique qui doit être réservé à des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, possédant l'expertise et les ressources matérielles et humaines nécessaires.

4.2. Recueil de la position des parties prenantes

Le Conseil national professionnel (CNP) des pathologistes, le CNP de chirurgie viscérale et digestive, le CNP d'hépatogastroentérologie et le CNP de radiologie et d'imagerie médicale ont été sollicités dans le cadre de cette évaluation. En pratique, les présidents des organismes ont été directement sollicités afin que les groupes professionnels qu'ils représentent expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Cette sollicitation a été envoyée le 28 avril 2022. Les CNP avaient jusqu'au 20 mai 2022 pour répondre au questionnaire.

Les CNP sollicités soulignent que le rapport provisoire est bien réalisé ; ils expriment une forte adhésion aux conclusions provisoires formulées dans le cadre de ce rapport ; ils n'ont pas mentionné d'étude répondant aux critères de sélections fixés et non prise en compte dans le rapport. Le point de

vue émis par les CNP³⁰ est présenté *in extenso* en Annexe 3. Il est à noter que France Assos Santé, sollicité pour recueillir le point de vue des usagers, n'a pas répondu à la sollicitation de la HAS.

³⁰ Le CNP de d'hépatogastroentérologie a répondu à la sollicitation de la HAS par message électronique, le questionnaire adressé n'a pas été complété.

Synthèse et conclusion

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a saisi la HAS afin d'évaluer l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, en vue de son inscription à la CCAM.

L'objectif de l'évaluation est d'évaluer la balance bénéfique/risque de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, et de définir ses indications et ses conditions de réalisation.

Sécurité

Concernant la sécurité d'utilisation de l'endomicroscopie, les données rapportées dans six essais cliniques ont été analysées. La complication la plus fréquente est la pancréatite aiguë, dont le taux de survenue se situe entre 1,3 % et 7 %. Les professionnels consultés indiquent que les taux de complications élevés ont été principalement rapportés dans les premiers essais cliniques et que ce taux a diminué dans les essais cliniques les plus récents. Les professionnels indiquent que le risque de survenue de pancréatite aiguë est augmenté par la durée de la procédure qui ne doit pas dépasser les dix minutes. Ils rajoutent que les cas d'hémorragies kystiques rapportés dans la littérature n'ont pas de conséquences cliniques. Enfin, un seul cas d'allergie à la fluorescéine a été rapporté dans l'ensemble des essais cliniques.

Utilité clinique, efficacité diagnostique et indications

En fonction du positionnement de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique, deux questions d'évaluation ont été traitées dans le cadre de ce rapport :

- ➔ **Question n°1** : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction ?
- ➔ **Question n°2** : Quel est l'apport diagnostique de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé après le résultat de l'analyse cytologique et biochimique et le dosage des marqueurs tumoraux ?

Pour la question d'évaluation n°1, aucune étude portant sur l'utilité clinique, critère principal d'évaluation, n'a été retrouvée par la recherche documentaire. Une étude d'impact décisionnel et dix études d'évaluation des performances diagnostiques de l'endomicroscopie répondant aux critères de sélection ont été analysées.

L'analyse de l'étude d'impact décisionnel met en évidence un changement de prise en charge après adjonction de l'endomicroscopie, qui se manifeste principalement par une diminution du nombre de sujets pour lesquels une surveillance avait été décidée dans la stratégie n'intégrant pas l'endomicroscopie. Aucun impact sur les décisions de prise en charge en chirurgie n'a été démontré.

Les données de performances diagnostiques (critère secondaire de cette évaluation) issues de dix études ont été regroupées dans le cadre d'une méta-analyse, totalisant 452 patients.

La sensibilité poolée de l'endomicroscopie est estimée dans cette méta-analyse à 85 % [IC95 % 76 %-90 %] et la spécificité à 87 % [IC95 % 76 %-93 %].

À souligner cependant l'existence d'une grande variabilité dans les études incluses dans cette méta-analyse notamment en matière de populations et de techniques de référence utilisées. L'analyse du risque de biais a conclu pour la majorité des études à un risque de biais incertain ou élevé qui conduisent à considérer cette méta-analyse comme associée à une validité méthodologique incertaine. Au vu de ces éléments, il convient d'interpréter les résultats de cette méta-analyse avec prudence.

Consultés sur cette question n°1, les experts du groupe de travail considèrent qu'il est important de souligner l'absence de données portant sur l'utilité clinique ; ils estiment par ailleurs que les performances diagnostiques de l'endomicroscopie sont satisfaisantes, mais ne prennent pas position sur les conséquences cliniques d'une décision prise sur la base des résultats de la stratégie de prise en charge intégrant l'endomicroscopie. Sur la validation de l'adjonction de l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé avant le résultat de l'analyse cytologique et biochimique et le dosage des marqueurs tumoraux, les experts à l'issue d'un vote majoritaire n'ont pas retenu cette indication.

Pour la question d'évaluation n°2, aucune étude d'utilité clinique ou évaluant les performances diagnostiques de l'endomicroscopie n'a été identifiée dans la littérature. En l'absence de données, il n'est donc possible d'estimer ni l'utilité clinique, ni les performances diagnostiques d'une endomicroscopie confocale par aiguille de ponction pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé après le résultat de l'analyse cytologique et biochimique et le dosage des marqueurs tumoraux. L'étude évaluant l'impact décisionnel qui compile les deux situations cliniques a permis de montrer une diminution du nombre de décisions de surveillance et une absence d'impact sur la modification des décisions chirurgicales suite au résultat de l'endomicroscopie.

La possibilité d'extrapolation des données de performance diagnostique sur la base des données recueillies dans le cadre de la question d'évaluation n°1 ne semble par ailleurs pas pertinente, celles-ci étant obtenues en amont des résultats de l'analyse du matériel de ponction et concernent donc des lésions avec une probabilité prétest pour le type mucineux différente de celle des lésions concernées par la question n° 2 pour lesquelles le caractère mucineux reste indéterminé après réalisation de l'ensemble des examens de la pratique courante. Cette variation de la probabilité prétest peut engendrer une variation des performances diagnostiques et des conséquences cliniques.

En effet, les lésions qui restent indéterminées après la réalisation de l'ensemble des examens (y compris l'analyse du matériel de ponction) peuvent être considérées comme plus difficile à caractériser que celles explorées en première ligne (question n°1) ; l'extrapolation des résultats recueillis dans le cadre de la question n°1 à la question 2 peut ainsi soulever un effet de spectre pouvant aboutir à une baisse des performances diagnostiques entre les deux situations et à une difficulté d'estimation des conséquences cliniques (en termes de résection à tort ou de retard de diagnostic).

Néanmoins, pour cette indication, les experts du groupe de travail considèrent dans leur majorité que l'endomicroscopie pourrait être considérée comme une option de recours possible dans les cas de lésions restant indéterminées après que la stratégie de caractérisation habituelle complète ait été réalisée (situation de la question n°2). Cette situation représente selon eux 10 à 20 % des lésions kystiques pancréatiques.

Conditions de réalisation

Les conditions de réalisation de l'endomicroscopie ne sont pas suffisamment détaillées dans les essais cliniques analysés, les principales données sont issues de la consultation des professionnels de santé.

Ainsi, l'endomicroscopie est réalisée par un gastroentérologue réalisant des endoscopies. L'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie. La présence d'un anatomopathologiste durant l'examen pour le recueil ou l'interprétation des images de l'endomicroscopie n'est pas nécessaire.

Une formation du gastroentérologue à l'utilisation de l'endomicroscopie est nécessaire. La courbe d'apprentissage est estimée à environ 30 procédures selon les professionnels.

Enfin, les experts consultés considèrent que l'endomicroscopie doit être réservée à des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, possédant l'expertise et les ressources matérielles et humaines nécessaires.

Conclusion

Au regard de l'analyse de la littérature et des opinions des professionnels, l'endomicroscopie confocale par aiguille de ponction d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) :

- **présente une sécurité acceptable lorsqu'elle est réalisée en moins de dix minutes**, afin de limiter le risque de survenue de pancréatite aiguë ;
- **ne présente pas d'intérêt clinique** lors de la caractérisation d'une lésion kystique à potentiel de transformation maligne indéterminé **avant** le résultat de l'analyse du matériel de ponction (question d'évaluation n°1) faute de données d'utilité clinique, et ce malgré des performances diagnostiques satisfaisantes ;
- serait susceptible, d'après les experts, de présenter un intérêt clinique en ultime recours**, lors de la caractérisation d'une lésion kystique dont le statut reste indéterminé **après** réalisation de l'ensemble des examens existants dans la pratique courante (examens d'imagerie, écho-endoscopie et analyse du liquide de ponction) (question d'évaluation n°2).

Toutefois, en l'absence de données de performances diagnostiques et d'utilité clinique dans cette situation, cet intérêt clinique reste présumé et doit être confirmé. A minima, cette confirmation pourrait être apportée par l'évaluation des performances diagnostiques chez des patients pour lesquels l'ensemble des examens de la pratique courante n'ont pas permis de caractériser la lésion kystique et pour lesquels une chirurgie est décidée, l'analyse histologique de la pièce opératoire constituant alors la référence. Cette évaluation doit être réalisée dans le cadre d'études cliniques prospectives comparatives.

Enfin, au regard de son caractère technique qui nécessite une expertise spécifique, cet examen doit être réalisé dans des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent les ressources matérielles et humaines nécessaires.

Tables des figures et tableaux

Table des figures

Figure 1. Contexte de la prise en charge des lésions kystiques du pancréas.	11
Figure 2. Place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge correspondant à la question n° 1 de l'évaluation.	14
Figure 3. Place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge correspondant à la question n° 1 de l'évaluation.	15
Figure 4. Résumé du processus de sélection.	21
Figure 5. Analyse de la méthodologie des essais inclus par la grille QUADAS 2.	29
Figure 6. Résultats de l'analyse méthodologique des essais par la grille QUADAS 2.	30
Figure 7. Résultats de l'analyse incluant l'ensemble des dix essais cliniques retenus dans le cadre de cette évaluation.	31
Figure 8. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les dix essais cliniques inclus.	31
Figure 9. Résultats des analyses en sous-groupe en fonction du risque de biais.	32
Figure 10. Courbe ROC présentant les résultats en fonction du risque de biais de essais cliniques inclus.	32
Figure 11. Résultats détaillés de l'analyse incluant les essais cliniques présentant un risque de faible de biais.	32
Figure 12. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les essais à faible risque de biais.	33
Figure 13. Résultats détaillés de l'analyse incluant les essais cliniques présentant un risque de biais élevé ou incertain.	33
Figure 14. Courbe ROC présentant les résultats portant sur les essais avec un risque de biais élevé ou incertain.	33
Figure 15. Synthèse des résultats de la méta-analyse.	34
Figure 16. Mise en perspective des résultats de la sensibilité par rapport aux méta-analyses antérieures.	35
Figure 17. Mise en perspective des résultats de la sensibilité par rapport aux méta-analyses antérieures.	35

Table des tableaux

Tableau 1. Résumé des critères d'évaluation retenus pour traiter la question d'évaluation n°1 (PICO).	17
Tableau 2. Résumé des critères d'évaluation retenus pour traiter la question d'évaluation n°2 (PICO).	18
Tableau 3. Les méta-analyses répondant aux critères de sélection.	22
Tableau 4. Liste des études cliniques sélectionnées	23
Tableau 5. Conclusions des recommandations de bonne pratique.	37

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de la recherche bibliographique	45
Annexe 2.	Compte-rendu du groupe de travail	48
Annexe 3.	Réponses des parties prenantes	59
Annexe 4.	Analyse des étude par la grille QUADAS 2	68
Annexe 5.	Listes des articles non retenus après lecture <i>in extenso</i>	85
Annexe 6.	Présentations des méta-analyses antérieures	88
Annexe 7.	Analyse détaillée des essais clinique inclus dans la méta-analyse de la HAS	91

Annexe 1. Stratégie de la recherche bibliographique

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données *Medline* et *Embase* ;
- la *Cochrane Library*.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données *Medline* et *Embase*.

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période janvier 2010 à août 2021. Une veille a été réalisée jusqu'en mars 2022.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 345.

Sujets / Termes utilisés		Période
Etape 1	(pancreatic cyst OR pancreas cyst OR pancreatic intraductal neoplasms OR intraductal papillary mucinous tumor OR mucinous cystic neoplasm)/de OR (pancrea* NEAR cyst* OR intraductal PRE papillary PRE mucinous PRE neoplasm* OR mucinous PRE cystic PRE neoplasm* OR mucinous PRE cystic PRE neoplasia)/ti,ab	2010 – mars 2022
ET		
Etape 2	(microscopy, confocal OR confocal microscopy)/de OR endomicroscop*/ti,ab	
ET		
Etape 3	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (health planning guidelines OR consensus development OR practice guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/pt	
OU		
Etape 4	(meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR meta-analysis/de OR (meta-analysis OR systematic review)/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so	
OU		
Etape 5	random*/ti,ab OR (cross-over studies OR double-blind method OR random allocation OR single-blind method OR controlled clinical trial OR crossover procedure OR double blind procedure OR multicenter study OR randomization OR randomized controlled trial OR single blind procedure)/de OR (controlled clinical trial OR multicenter study OR randomized controlled trial)/pt	
OU		
Etape 6	(sensitivity and specificity OR false positive reactions OR false negative reactions OR reproducibility of results OR predictive value of tests OR reference standards OR observer variation)/de OR Evaluation Studies/pt OR (specific OR specificity OR sensitive OR sensitivity OR predictive value OR false positive OR false negative OR reproducibility OR reliability OR reliable)/ti	

Sujets / Termes utilisés		Période
OU		
Etape 7	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR (clinical trial OR comparative study)/de OR comparative study/pt	
OU		
Etape 8	(cohort* OR follow up stud* OR longitudinal stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Follow-Up Studies OR Longitudinal Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies OR Cohort Analysis OR Follow Up OR Longitudinal Study OR Prospective Study OR Retrospective Study)/de	
OU		
Etape 9	(case stud* OR case report*)/ti OR Case Report/de OR Case Reports/pt	
OU		
Etape 10	SAUF Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

Sites Internet consultés

Sont recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiées par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...).

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : *endomicroscopy*, *pancreatic cyst*, *pancreatic cystic neoplasm*.

Cette recherche a permis d'identifier 16 documents.

La liste des sites consultés est présentée ci-dessous.

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Haute Autorité de santé - HAS
- Institut national du cancer - INCa
- Société française d'endoscopie digestive - SFED
- Société française du cancer - SFC
- Société nationale française de gastro-entérologie - SNFGE

- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Medical Association* - AMA
- *American Cancer Society* - ACS
- *American College of Gastroenterology* - ACG
- *American Gastroenterological Association* - AGA
- *American Joint Committee on Cancer* - AJCC
- *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* - ASGE
- *American Society of Colon and Rectal Surgeons* - ASCRS
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*

- *BMJ Best Practice*
- *British Columbia Cancer Agency - BCCA*
- *British Association of Surgical Oncology - BASO*
- *British Columbia Cancer Agency - BCCA*
- *British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee - BSG*
- *California Technology Assessment Forum - CTAF*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *European Regional Association of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association - EHPBA*
- *European Society of Gastrointestinal Endoscopy - ESGE*
- *Gastroenterological Society of Australia - GESA*
- *Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*
- *Guidelines International Network - GIN*
- *Horizon Scanning Research & Intelligence Centre - HSRIC*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section - MaHTAS*
- *McGill University Health Centre - MUHC*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *National Comprehensive Cancer Network - NCCN*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Horizon Scanning Centre - NHSC*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme - NIHR*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*
- *NHS Evidence*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*
- *Queensland Government Health Policy Advisory Committee on Technology*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons - SAGES*
- *Tripdatabase*
- *United European Gastroenterology - UEG*
- *Veterans Affairs (VA) Evidence-based Synthesis Program - ESP*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA*
- *World Gastroenterology Organisation - WGO*

Annexe 2. Compte-rendu du groupe de travail

Type de réunion : Groupe de travail

Titre : Endomicroscopie confocale pancréatique par aiguille de ponction pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques

Date : 23 mars 2022

Participants :

- Docteur Fabrice CAILLOL, Hépatogastroentérologie, Institut Paoli Calmette
- Professeur Jérôme CROS, Anatomopathologie, Hôpital Beaujon
- Professeur David FUKS, Chirurgie digestive, Hôpital Cochin
- Docteur Rodica GINCUL, Hépatogastroentérologie, Hôpital privé Jean Mermoz
- Docteur Anne-Isabelle LEMAISTRE, Anatomopathologie, Eurofins Pathologie
- Docteur Franck MAISONNETTE, Chirurgie viscérale, Hôpital privé de la Loire
- Docteur Fatima-Zohra MOKRANE, Radiologie, Hôpital Rangueil
- Professeur Frédéric PRAT, Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon
- Docteur Nicolas REGENET, Chirurgie digestive, CHU de Nantes
- Professeur Maxime RONOT, Radiologie, Hôpital Beaujon

Il est à noter que le Professeur RONOT n'a pas pu participer à la réunion ; il a répondu au questionnaire et au vote par écrit. Le Pr PRAT, le Dr MAISONNETTE et le Dr MOKRANE ont participé à une partie de la réunion ; ils ont également répondu au questionnaire et au vote par écrit.

Participants pour la HAS :

- Docteur Cédric CARBONNEIL
- Docteur Nadia SQUALLI
- Docteur Nassim BRAHMI

Objectif

L'objectif de la réunion était de recueillir la position des membres du groupe de travail (GT) sur l'intérêt clinique de l'utilisation de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques du pancréas, au regard de l'analyse des données de la littérature et de leurs pratiques.

Les membres du GT étaient également invités, le cas échéant, à commenter et à compléter la version provisoire du rapport d'évaluation réalisé par la HAS ainsi que le questionnaire envoyés en amont de la réunion aux membres du GT. L'ensemble des remarques et commentaires recueillis à l'oral et par écrit ont été intégrés au compte-rendu de la réunion.

Compte-rendu des échanges du groupe de travail

Préambule de la HAS

Après une brève présentation des missions de la HAS et du processus d'évaluation des technologies de santé, il a été rappelé aux experts l'objectif de l'évaluation qui consiste à :

- évaluer la balance bénéfique/risque de l'endomicroscopie confocale pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques ;
- définir ses indications et ses conditions de réalisation.

Les questions reportées ci-après ont servi de base d'échanges et de discussions durant la réunion du GT.

Q1 Auriez-vous des commentaires préliminaires à partager avec le groupe concernant la structuration et le contenu du document de travail :

- cohérence et compréhension générale ;
- pertinence des questions posées et de la terminologie utilisée ;
- niveau de transparence sur la méthode d'évaluation et sur les résultats rapportés.

Les experts soulignent que le document de travail est compréhensible, complet et explicite ; il présente une structure adaptée. Ils indiquent également que le contexte clinique est bien posé, que les questions d'évaluation sont pertinentes et la méthodologie utilisée adaptée. Certains experts ont proposé des modifications/précisions de terminologie dans la partie contexte³¹.

Q2 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Les experts indiquent que la recherche et la sélection documentaire sont transparentes et adaptées au périmètre de l'évaluation.

Un expert souligne l'absence d'études présentant des données de performances diagnostiques estimées sur la base de l'ensemble des examens utilisés dans la stratégie de prise en charge standard.

Q3 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes répondant aux critères de sélection non prises en compte dans le présent travail ?

Un expert a mentionné la présence de deux méta-analyses et d'une étude d'évaluation des performances diagnostiques non citées dans le rapport provisoire³². Les autres membres du groupe de travail n'ont pas connaissance de publications pertinentes répondant aux critères de sélection, qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport de la HAS.

Q4 Lors de la phase de cadrage, l'impact clinique de l'endomicroscopie a été retenu comme le critère d'évaluation primaire. L'impact clinique devait être apprécié en termes de i) nombre d'interventions justifiées, ii) nombre d'interventions à tort, iii) nombre de mises en place adéquates d'une surveillance, iv) taux de surveillances inutiles arrêtées suite à l'ajout de l'endomicroscopie.

³¹ Ces modifications/précisions seront apportées dans *le rapport définitif*.

³² Deux méta-analyses (Zhu *et al.* 2017 ; Singh *et al.* 2021) et l'étude de Cheesman *et al.* 2020 : la pertinence d'inclure ces publications dans le rapport de la HAS a été examinée. La publication de Singh *et al.* 2021 est une revue narrative elle n'a donc pas été incluse dans cette évaluation. L'étude de Cheesman *et al.* 2020 est une étude rétrospective elle ne répond pas aux critères de sélection préalablement fixé.

Aucune étude évaluant l'impact clinique de l'endomicroscopie pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques n'a été identifiée.

Avez-vous un commentaire à formuler sur ce point ?

Les experts confirment l'absence d'études évaluant l'impact clinique de l'endomicroscopie pour la caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques, et indiquent qu'il est important de le souligner dans le rapport.

Un expert souligne par ailleurs le manque de recul de la technique par rapport à la prévalence asymptomatique de la pathologie (2,4 à 2,6 %).

Q5 Une étude évaluant l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie a été analysée dans le cadre de cette évaluation (paragraphe « 3.1.1 du rapport provisoire).

L'analyse de cette étude vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Le critère de jugement adopté dans cette étude vous semble-t-il suffisamment pertinent sur le plan clinique pour permettre l'appréciation de l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie à la stratégie conventionnelle ?

La population de cette étude vous semble-t-elle correspondre à celle rencontrée dans votre pratique ?

Les experts indiquent que cette étude d'impact décisionnel présente des limites d'interprétation et de généralisation de ses résultats et rajoutent que ces limites sont bien soulignées dans le rapport provisoire d'évaluation.

Selon les experts, le nombre de patients est important et la population incluse dans le cadre de cette étude est proche de celle rencontrée en pratique clinique. Un expert indique néanmoins que le critère de jugement est insuffisant et que l'étude ne tient par ailleurs pas compte (car données trop anciennes) des dernières données de littérature incluant le dosage du glucose ou encore la nouvelle technique de biopsie endokystique.

Les experts indiquent que, dans le cadre de cette étude, l'endomicroscopie a permis des changements de décision surtout concernant les lésions déjà identifiées à risque avec l'écho-endoscopie. Un expert a souligné que l'augmentation du nombre de patients dans le groupe « ni surveillance ni chirurgie » avec l'absence de changement du nombre de patients devant bénéficier d'une chirurgie montre que l'endomicroscopie n'apporte pas de bénéfice sur la décision chirurgicale, elle a un impact uniquement sur la décision de surveillance.

Par ailleurs, un autre expert considère que la population de cette étude correspond à celle rencontrée dans la pratique. Il s'est également interrogé sur la possibilité de considérer cette étude d'impact décisionnel comme une étude d'utilité clinique ; il lui a été rappelé à ce propos que les critères permettant d'apprécier les deux dimensions ne sont pas les mêmes.

Q6 Plusieurs modalités de classement des lésions ont été retrouvées dans la littérature. Certains auteurs ont classé les différentes lésions par type lésionnel sans les classer en catégorie ; dans d'autres publications, les lésions ont été regroupées en lésions mucineuses versus lésions non mucineuses, ou bien en lésions malignes, pré-

malignes et bénignes. Dans le cadre de cette évaluation, il a été fait le choix de classer les lésions en deux catégories : lésions mucineuses (incluant les kystes mucineux et les TIPMP) versus les lésions non mucineuses (incluant les pseudokystes, les kystes séreux).

Avez-vous un commentaire à formuler sur ce point ?

Un expert indique qu'il s'agit d'une approche plus objective, moins ambiguë et qui correspond mieux aux données objectives et comparables de la littérature. Un autre expert a rajouté qu'il s'agit d'une classification plus simple et plus compréhensible pour l'anatomopathologiste. Les autres membres du groupe de travail ne se sont pas exprimés sur ce point.

Deux experts ont formulé le souhait que soit apporté plus de précision à la définition de la spécificité dans le rapport afin d'en améliorer la compréhension³³.

Q7 L'approche adoptée dans la réalisation de la méta-analyse vous semble-t-elle pertinente (résultats de l'analyse des études présentant un risque faible de biais, puis résultats intégrant l'ensemble des études).

Les résultats des performances diagnostiques de l'endomicroscopie permettent-ils de prévoir l'impact de l'ajout de l'endomicroscopie en termes de pertinence de la prise en charge ?

Les experts confirment que la méthode de réalisation de la méta-analyse est pertinente. Un expert considère que les résultats des performances diagnostiques permettent dans une certaine mesure de prévoir l'impact de l'ajout de l'endomicroscopie en termes de pertinence de prise en charge ; il s'agit selon lui d'une aide à la décision, mais ces résultats ne représentent à eux seuls qu'un des éléments déterminants de la décision.

Un autre expert considère quant à lui qu'en l'absence de technique de référence chez les patients non réséqués, les performances diagnostiques estimées dans le cadre de la méta-analyse peuvent être surestimées.

Un autre membre du groupe de travail souligne que les résultats des performances diagnostiques de l'endomicroscopie sont meilleurs dans les études réalisées sur les cinq dernières années par rapport aux résultats des études antérieures.

Par ailleurs, un expert souhaite que soient cités dans le rapport les résultats de la méta-analyse de Singh et *al.* publiée en 2022³⁴.

Q8 L'analyse des essais sélectionnés fait ressortir une grande variabilité notamment au niveau des choix des populations incluses, au niveau de la réalisation et de l'interprétation des résultats de l'endomicroscopie, au niveau du choix de la technique de référence, et des modalités de classement des patients.

³³ Par l'intégration notamment des tumeurs neuro-endocrines kystiques, des tumeurs solides et pseudopapillaires à la liste des lésions non-mucineuses.

³⁴ Les critères d'évaluation appliqués dans cette méta-analyse et sa qualité méthodologique seront analysés afin d'apprécier l'opportunité de l'intégrer dans ce rapport d'évaluation.

Avez-vous un commentaire à formuler sur ce point ?

Les experts partagent cette observation ; elle correspond à la réalité de la diversité des pratiques cliniques, mais aussi à des choix méthodologiques qui peuvent être arbitraires ou justifiés (la technique de référence idéale étant inexistante dans cette population de patients ayant des lésions de natures très variées). Selon un expert, cette variabilité se traduit par une littérature insuffisamment fiable et présentant de nombreux biais, ce qui est compréhensible étant donné la rareté de la pathologie.

Un membre du groupe de travail indique que seule la variabilité en termes de technique de référence peut poser des difficultés d'interprétation.

Q9 Les essais inclus dans le cadre de cette méta-analyse présentent un risque de biais incertain ou élevé, qui conduit à considérer cette méta-analyse comme associée à une validité méthodologique incertaine ; les résultats de cette méta-analyse doivent par conséquent être interprétés en tenant compte de cette réserve.

Avez-vous un commentaire à formuler sur ce point ?

Les experts (trois sur dix) ayant répondu à cette question considèrent que le risque incertain ou élevé de biais, associé au nombre faible d'études incluses conduisent à prendre avec précaution les résultats de cette méta-analyse. Un expert considère que cela devrait probablement conduire à ne pas prendre en compte les résultats de cette méta-analyse.

Q10 Les données relatives à la sécurité d'utilisation de l'endomicroscopie ont été recherchées et extraites lorsqu'elles étaient rapportées dans le cadre des essais sélectionnés pour l'évaluation des performances diagnostiques.

Le taux d'effets indésirables a été rapporté dans le paragraphe du rapport d'évaluation provisoire.

Est-ce que ces taux d'effets indésirables rapportés dans la littérature sont comparables à ceux que vous rencontrez dans votre pratique ?

Les membres du groupe de travail indiquent que le risque de pancréatite aiguë est lié à la durée de la procédure qui ne doit pas dépasser les dix minutes. Ils précisent que dans la pratique le taux de pancréatites à la suite d'une écho-endoscopie (sans endomicroscopie) est d'environ 1 % ; ce taux est proche de celui décrit dans les études les plus récentes. Ils soulignent que dans l'étude de Nakai *et al.* qui a fait remonter le taux le plus élevé de pancréatites aiguës, les patients avaient eu une cystoscopie ce qui est également susceptible d'en provoquer. Sur le risque d'allergie à la fluorescéine, les experts soulignent qu'elles sont très rares, de même qu'ils indiquent que les hémorragies intrakystiques sont souvent rencontrées avec les kystes séreux et qu'elles n'ont pas de conséquences cliniques.

Il est à noter qu'un expert s'étonne des taux de complications rapportés dans la littérature, qui lui semblent « étonnement faibles ».

Q11 En l'absence de données d'utilité clinique, et au regard des résultats de performances diagnostiques et des taux d'effets indésirables rapportés (notamment le taux de pancréatites aiguës), quelle est selon vous la place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique ?

En l'absence d'études d'utilité clinique permettant d'apprécier l'impact décisionnel de l'ajout de l'endomicroscopie chez les patients avec un doute diagnostique, les résultats des performances diagnostiques et les taux d'effets indésirables rapportés (notamment le taux de pancréatites aiguës) permettent-ils selon vous de déterminer la valeur ajoutée et la place de l'endomicroscopie dans la prise en charge conventionnelle ?

L'avis des experts est partagé sur cette question.

Certains considèrent que les performances diagnostiques de l'endomicroscopie sont bonnes ; ils attribuent une place à l'utilisation de la technique sur cette base.

D'autres experts considèrent que même si les performances diagnostiques sont satisfaisantes, étant donné l'état de l'art, la place de l'endomicroscopie en pratique clinique reste toutefois plus incertaine, et plus difficile à déterminer. Un expert considère que l'apport décisionnel est très incertain. Il indique que l'étude d'impact décisionnel, et malgré les faiblesses inhérentes à la méthode utilisée, ne parvient pas à convaincre d'un bénéfice substantiel ; il rajoute par ailleurs que compte tenu de l'ensemble des outils d'imagerie disponibles, le besoin d'une technique supplémentaire est ultra-limité³⁵.

Concernant la place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique des lésions kystiques pancréatiques (LKP)

Les membres du groupe de travail indiquent que la population cible de l'endomicroscopie pour les kystes pancréatiques semble difficile à estimer avec précision. Compte tenu de l'hétérogénéité des indications de l'écho-endoscopie, il serait erroné de s'appuyer sur le volume d'actes réalisés chaque année pour estimer la population cible potentielle pour les kystes pancréatiques.

Selon les experts, dans leur pratique, entre 10 et 20 % des kystes pancréatiques restent indéterminés à l'issue des examens de la pratique courante (imagerie et écho-endoscopie). Selon un expert, la performance diagnostique de l'endomicroscopie est élevée, elle est supérieure à celle des autres techniques diagnostiques (imagerie, écho-endoscopie mode B, cytologie) pour le diagnostic des LKP de nature indéterminée. Les experts soulignent que dans les centres équipés actuellement d'endomicroscopie, celle-ci est réalisée en deuxième intention après une écho-endoscopie non contributive. Selon un expert, une place doit être réservée à l'endomicroscopie dans l'arbre diagnostique différentiel des LKP.

Selon un membre du groupe de travail, ce positionnement est dû à l'absence d'équipement et de remboursement de cette technique.

Le taux d'échecs techniques de la procédure est très faible ; il est de l'ordre -1,4 % (d'après l'étude Contact2) et la méta-analyse Kovacevic *et al.*).

³⁵ À l'hôpital Beaujon, la demande annuelle de l'endomicroscopie (faite dans un autre centre) ne dépasse pas deux à trois cas par an, quasi-exclusivement des patients ayant un kyste unique de plus de 2 cm pour lesquels on se pose la question d'une surveillance plus rapprochée (si TIPMP) ou plus lâche ou absente (si séreux). Un expert souligne que La pratique de l'hôpital Beaujon n'est pas le reflet de la pratique d'un centre expert en endomicroscopie confocale.

Enfin, la majorité des experts indique que l'endomicroscopie pourrait être considérée comme une option de recours possible dans les cas de lésions restant indéterminées après que la stratégie de caractérisation habituelle complète ait été réalisée.

ASPECTS ORGANISATIONNELS

Q12 Pourriez-vous décrire les étapes de réalisation de l'endomicroscopie, la durée de la procédure, le volume et la concentration de fluorescéine à injecter ?

Afin de limiter le risque de survenue de pancréatites aiguës, les experts préconisent que la durée de réalisation de l'endomicroscopie soit d'environ cinq à six minutes, et qu'elle ne dépasse jamais dix minutes.

Les experts indiquent que le volume d'injection de fluorescéine est assez hétérogène, il n'est pas déterminant et doit être laissé à la discrétion des centres.

Q13 Pourriez-vous décrire la composition de l'équipe nécessaire pour la réalisation de l'examen ?

Les experts indiquent qu'il s'agit de la même composition que celle de l'équipe qui réalise l'écho-endoscopie. La présence d'un anatomopathologiste durant l'examen pour le recueil ou l'interprétation des images de l'endomicroscopie n'est pas nécessaire selon les membres du groupe de travail. Ils précisent qu'il n'est possible de dissocier la prise d'images et l'interprétation des résultats. Ainsi, l'envoi d'images enregistrées de l'endomicroscopie à l'anatomopathologiste n'est pas pertinent selon les membres du groupe de travail.

Q14 Une formation à l'utilisation de l'endomicroscopie est-elle requise ? A qui s'adresse-t-elle et quelle en est la teneur ?

Les membres du groupe de travail indiquent qu'une formation du gastroentérologue à l'utilisation de l'endomicroscopie est nécessaire. Ils soulignent que la courbe d'apprentissage n'est pas très longue³⁶, elle est estimée à environ 30 procédures.

Un membre du groupe de travail indique que la formation doit être réalisée par des cours théoriques (congrès, diffusion en temps réel (live), workshop) dans des centres d'experts et doit intégrer la capacité à acquérir des images de haute qualité d'endomicroscopie confocale et à les interpréter.

³⁶ A l'heure actuelle il n'y a pas de données dans la littérature concernant le nombre d'actes nécessaire à réaliser pour acquérir les compétences de la technique d'endomicroscopie.

Q15 L'utilisation de l'endomicroscopie doit-elle être réservée à certains centres uniquement ? Si oui, lesquels ? Un encadrement spécifique doit-il être mis en place pour l'utilisation de l'endomicroscopie ?

Les membres du groupe de travail indiquent que l'endomicroscopie doit être réservée à des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent l'expertise et les ressources nécessaires.

Un membre du groupe de travail indique que l'endomicroscopie ne peut pas être un examen de 1^{ère} intention dans un centre non expert, car la rareté des indications et la nécessité d'une pratique régulière font de cet examen coûteux un acte d'expert.

La définition du centre expert peut s'appuyer sur les recommandations de l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* pour la réalisation de l'écho-endoscopie et la ponction des kystes pancréatiques (notamment pour le nombre d'actes par centre et par année).

Selon les experts, un encadrement est par ailleurs nécessaire pour pouvoir s'assurer de disposer du niveau de formation requis, d'un rendement diagnostique suffisant et d'un taux de complications faible.

REMARQUES LIBRES

Q16 Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Un expert fait part des commentaires suivant : « La technique d'endomicroscopie confocale doit être proposée en cas de lésion kystique pancréatique de nature indéterminée, après la réalisation d'un bilan par imagerie et écho-endoscopie, mais pas obligatoirement après une première ponction, compte tenu de la faible performance diagnostique de la ponction (cytologie, dosage des marqueurs) pour le diagnostic de nature des LKP.

Mon opinion est que la procédure doit être validée en 1^{ère} et 2^{ème} intention, pour diminuer le risque de complications inutiles de la ponction sous écho-endoscopie.

Enfin, dommage que l'ensemble des experts n'ont pas pu participer à l'intégralité de notre réunion de la semaine dernière et ainsi aux échanges et discussions, qui peuvent parfois modifier nos décisions et nos votes. Il manquait quatre votes en fin de réunion... ».

Un membre du groupe de travail indique que dans les études analysées, il manque le « comparateur indiscutable », comportant à la fois l'imagerie standard (TDM, IRM et l'écho-endoscopie), les tests biologiques aux bons dosages incluant le glucose³⁷, et la discussion pluridisciplinaire. Il précise que le bénéfice de l'endomicroscopie constaté dans l'étude d'impact décisionnel serait « sans doute réduit » si on prenait en compte l'ensemble de ces éléments. Il souligne qu'il faudrait « prendre en compte l'ensemble des indications de l'endomicroscopie confocale, une technique très innovante à l'origine, mais qui n'a -malheureusement- pas trouvé de place dans la pratique diagnostique en gastroentérologie à ce jour.

³⁷ Un expert souligne que des publications récentes montrant des résultats intéressants concernant le dosage du glucose, mais à ce jour, manque de preuves scientifiques solides sur le sujet.

Les indications envisagées au cours des 15 dernières années ayant été successivement abandonnées (voies biliaires, lésions coliques, œsophage de Barrett...), la seule niche encore disponible est l'exploration des lésions kystiques, et on voit que c'est une micro-niche. On peut donc s'interroger sur la pertinence du maintien de cette indication d'une technologie qui risque fort de disparaître. »

Synthèse des données de la littérature et recueil de la position du GT sur les indications et la place de l'endomicroscopie dans la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé.

Les principaux éléments qui ressortent de l'analyse de la littérature sont les suivants :

- absence d'études d'utilité clinique permettant d'apprécier les conséquences potentielles qu'engendreraient l'ajout de l'endomicroscopie dans la stratégie (% de patients réséqués à tort, % de lésions présentant un risque de transformation maligne et non réséqués, ou % de surveillances inutiles arrêtées) ;
- recommandations de bonne pratique ne préconisant pas le recours à l'endomicroscopie ;
- données disponibles uniquement pour les performances diagnostiques de l'endomicroscopie dans le cadre de la question 1 c'est-à-dire en adjonction à une première écho-endoscopie avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction.

Question 1

Sur la base de ces résultats et au regard des taux d'effets indésirables rapportés (notamment le taux de pancréatites aiguës), considérez-vous que l'indication de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment de la première écho-endoscopie) peut être validée ?

indication non validée

indication validée

Quatre experts ont validé l'indication - Six se sont exprimés contre la validation de l'indication.

Question 2

Compte tenu de ces éléments et des taux d'effets indésirables rapportés (notamment le taux de pancréatites aiguës), considérez-vous que l'indication de l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé après le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment d'une deuxième écho-endoscopie) peut être validée ?

indication non validée

indication validée

Neuf experts ont validé l'indication - Un s'est exprimé contre la validation de l'indication.

Position du GT sur la prise en charge par l'Assurance maladie de l'endomicroscopie dans la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé

Question 1

Au regard de l'ensemble des éléments analysés, quelle est votre position sur l'opportunité de prise en charge par l'Assurance maladie de « l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé avant le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment de la première écho-endoscopie) ? »

inscription

non inscription

Cinq experts sont favorables à la prise en charge de l'endomicroscopie - Cinq experts ne sont pas favorables à la prise en charge de l'endomicroscopie.

Question 2

Au regard de l'ensemble des éléments analysés, quelle est votre position sur l'opportunité de prise en charge par l'Assurance maladie de « l'endomicroscopie pour la caractérisation d'une lésion kystique pancréatique (de diamètre ≥ 2 cm) à potentiel de transformation maligne indéterminé après le résultat de l'analyse du matériel de ponction (au moment d'une deuxième écho-endoscopie) ? »

inscription

non inscription

Huit experts sont favorables à la prise en charge de l'endomicroscopie - Deux experts ne sont pas favorables à la prise en charge de l'

Annexe 3. Réponses des parties prenantes

Réponses du Conseil national professionnel de la radiologie française et d'imagerie médicale



**RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL
INTITULÉ « ENDOMICROSCOPIE CONFOCALE PAR AIGUILLE DE
PONCTION POUR LA CARACTÉRISATION DES TUMEURS KYSTIQUES
PANCRÉATIQUES »**

Avril 2022

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à relire le rapport d'évaluation qui vous est adressé et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente que vous jugerez utile d'ajouter au rapport d'évaluation.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport d'évaluation que la HAS rendra public après sa validation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **20 mai 2022**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

Q1 Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé ?

Réponse : Rapport très clair, bien écrit et bien argumenté

Q2 Existe-t-il des publications pertinentes, qui satisfont les critères de sélection préalablement établis mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Réponse : Pas à notre connaissance

Indications de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique des kystes pancréatiques

Q3 L'analyse réalisée par la HAS et le recueil du point de vue des experts a permis d'identifier la place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge. Il s'agit des patients présentant des kystes pancréatiques qui restent indéterminés après le recours à l'ensemble des examens y compris l'écho-endoscopie et l'analyse du liquide de ponction (cytologie) ; cette population représente environ 10 à 20 % de l'ensemble des patients présentant des kystes pancréatiques.

Votre organisme peut-il estimer le nombre de patients (estimation annuelle) dans cette indication pouvant potentiellement bénéficier de l'endomicroscopie ?

Réponse : Cette estimation est difficile à faire pour nous et ne serait pas pertinente. Notre réponse est donc non.

Conditions de réalisation de l'endomicroscopie

Q4 L'endomicroscopie est réalisé par un gastroentérologue, formé à la réalisation de l'acte.

Votre organisme a-t-il connaissance de l'existence d'une formation dédiée à la réalisation de l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes du pancréas ?

Réponse : Non à notre connaissance.

2

Q5 Votre organisme peut-il décrire la courbe d'apprentissage de l'endomicroscopie ?

Réponse : Non. Nous n'avons pas la pratique de cet examen.

Q6 Pour la réalisation de l'endomicroscopie, l'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie.

Votre organisme peut-il décrire la composition de l'équipe qui doit réaliser cet acte ?

Réponse : Non. Nous n'avons pas la pratique de cet examen.

Q7 Votre organisme peut-il décrire le plateau technique nécessaire pour la réalisation de l'endomicroscopie ?

Réponse : Non. Nous n'avons pas la pratique de cet examen.

Q8 L'endomicroscopie est réalisée dans des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent l'expertise et les ressources nécessaires.

Votre organisme peut-il définir un nombre d'actes/an d'écho-endoscopie plus ponction devant être réalisé par un centre pour être considéré comme « centre expert » habilité à réaliser l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes pancréatiques ?

Réponse : Non. Nous n'avons pas la pratique de cet examen.

Q9 Quel est le niveau d'accord de votre organisme avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ? Votre niveau d'accord devra être coté sur une échelle de 1 à 9¹.

Réponse : 8

¹ Cote ≥ 7 pour exprimer un accord fort ; cote comprise entre 4 et 6 pour exprimer un accord intermédiaire ; cote ≤ 3 pour exprimer un désaccord fort avec la conclusion provisoire.

COMMENTAIRES LIBRES

Q10 Avez-vous des remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

Texte de qualité qui honore les experts en charge de ce projet. Deux remarques méthodologiques sur une étude d'impact et d'évaluation telle qu'elle est discutée dans le document ;

1- La définition floue (en fait pas vraiment de définition dans le texte) de la "chirurgie utile". Par exemple ; "diminuant le taux des interventions inappropriées (lésions bénignes)". Une chirurgie d'un kyste bénin comprimant les voies biliaires et responsable d'une cholestase peut être utile... Il nous semble donc indispensable qu'une définition claire et précise soit choisie ; Par exemple ; « une chirurgie est utile si celle-ci permet de traiter les symptômes du patient et/ou de diminuer ou annuler les risques de développer un cancer du pancréas ».

2- Le choix de la méthode de référence. Si l'EMC pose un diagnostic et que le/la patient(e) n'est pas opéré(e), ce qui est fréquent, comment se fera l'analyse de la sensibilité et de la spécificité ? Le recours à des experts, même au nombre de 5, nous semble discutable et pourrait être discuté. Comment seront choisis les experts ? Quelle sera la période de suivi clinique permettant de juger de la bénignité quand le taux de transformation n'est estimé qu'à 1% par an pour certaines lésions kystiques ?

Enfin, le cystadénome séreux du pancréas est une lésion bénigne (comme cela est d'ailleurs détaillé dans le texte, page 7) mais page 6 on parle de cystadénocarcinome malin, variante du cystadénome séreux. La forme maligne est exceptionnelle, c'est vrai. Il faudrait néanmoins harmoniser cette partie.

Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

Q1 Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé ?

Réponse : Rapport très clair, bien construit et argumenté

Q2 Existe-t-il des publications pertinentes, qui satisfont les critères de sélection préalablement établis mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Réponse : non

Indications de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique des kystes pancréatiques

Q3 L'analyse réalisée par la HAS et le recueil du point de vue des experts a permis d'identifier la place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge. Il s'agit des patients présentant des kystes pancréatiques qui restent indéterminés après le recours à l'ensemble des examens y compris l'écho-endoscopie et l'analyse du liquide de ponction (cytologie) ; cette population représente environ 10 à 20 % de l'ensemble des patients présentant des kystes pancréatiques.

Votre organisme peut-il estimer le nombre de patients (estimation annuelle) dans cette indication pouvant potentiellement bénéficier de l'endomicroscopie ?

Réponse : non

Conditions de réalisation de l'endomicroscopie

Q4 L'endomicroscopie est réalisé par un gastroentérologue, formé à la réalisation de l'acte.

Votre organisme a-t-il connaissance de l'existence d'une formation dédiée à la réalisation de l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes du pancréas ?

Réponse : question hors de notre champ

Q5 Votre organisme peut-il décrire la courbe d'apprentissage de l'endomicroscopie ?

Réponse : question hors de notre champ

Q6 Pour la réalisation de l'endomicroscopie, l'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie.

Votre organisme peut-il décrire la composition de l'équipe qui doit réaliser cet acte ?

Réponse : question hors de notre champ

Q7 Votre organisme peut-il décrire le plateau technique nécessaire pour la réalisation de l'endomicroscopie ?

Réponse : question hors de notre champ

Q8 L'endomicroscopie est réalisée dans des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent l'expertise et les ressources nécessaires.

Votre organisme peut-il définir un nombre d'actes/an d'écho-endoscopie plus ponction devant être réalisé par un centre pour être considéré comme « centre expert » habilité à réaliser l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes pancréatiques ?

Réponse : question hors de notre champ

Q9 Quel est le niveau d'accord de votre organisme avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ? Votre niveau d'accord devra être coté sur une échelle de 1 à 9¹.

Réponse : 9

COMMENTAIRES LIBRES

Q10 Avez-vous des remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Réponse : non

¹ Cote ≥ 7 pour exprimer un accord fort ; cote comprise entre 4 et 6 pour exprimer un accord intermédiaire ; cote ≤ 3 pour exprimer un désaccord fort avec la conclusion provisoire.

Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

Q1 Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé ?

Rapport clair. A noter que peu d'équipe de chirurgie digestive utilisent l'endomicroscopie confocale.

Q2 Existe-t-il des publications pertinentes, qui satisfont les critères de sélection préalablement établis mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Toutes les publications pertinentes ont été prises en compte.

Indications de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge diagnostique des kystes pancréatiques

Q3 L'analyse réalisée par la HAS et le recueil du point de vue des experts a permis d'identifier la place de l'endomicroscopie dans la stratégie de prise en charge. Il s'agit des patients présentant des kystes pancréatiques qui restent indéterminés après le recours à l'ensemble des examens y compris l'écho-endoscopie et l'analyse du liquide de ponction (cytologie) ; cette population représente environ 10 à 20 % de l'ensemble des patients présentant des kystes pancréatiques.

Votre organisme peut-il estimer le nombre de patients (estimation annuelle) dans cette indication pouvant potentiellement bénéficier de l'endomicroscopie ?

Peu de patients éligibles :

- prévalence des lésions kystiques pancréatiques est estimée en IRM à 2,4 % et au scanner de 14 % (Lee et al, Am J Gastroenterol 2010 ; De Jong et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010).

- la fréquence de découverte des lésions kystiques a plus que doublé en 10 ans, et ce ben rapport avec les performances toujours accrues de l'imagerie.

Conditions de réalisation de l'endomicroscopie

Q4 L'endomicroscopie est réalisé par un gastroentérologue, formé à la réalisation de l'acte.

Votre organisme a-t-il connaissance de l'existence d'une formation dédiée à la réalisation de l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes du pancréas ?

Connaissance oui, mais formation ouverte aux gastroentérologues.

Q5 Votre organisme peut-il décrire la courbe d'apprentissage de l'endomicroscopie ?

Non concerné.

Q6 Pour la réalisation de l'endomicroscopie, l'équipe médicale est la même que celle qui réalise l'écho-endoscopie.

Votre organisme peut-il décrire la composition de l'équipe qui doit réaliser cet acte ?

Non concerné.

Q7 Votre organisme peut-il décrire le plateau technique nécessaire pour la réalisation de l'endomicroscopie ?

Non concerné.

Q8 L'endomicroscopie est réalisée dans des centres experts à haut volume de prise en charge de la pathologie pancréatique, et qui possèdent l'expertise et les ressources nécessaires.

Votre organisme peut-il définir un nombre d'actes/an d'écho-endoscopie plus ponction devant être réalisé par un centre pour être considéré comme « centre expert » habilité à réaliser l'endomicroscopie pour la caractérisation des kystes pancréatiques ?

Non concerné.

Q9 Quel est le niveau d'accord de votre organisme avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ? Votre niveau d'accord devra être coté sur une échelle de 1 à 9¹.

Réponse : 9

COMMENTAIRES LIBRES

Q10 Avez-vous des remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Non

¹ Cote ≥ 7 pour exprimer un accord fort ; cote comprise entre 4 et 6 pour exprimer un accord intermédiaire ; cote ≤ 3 pour exprimer un désaccord fort avec la conclusion provisoire.

Annexe 4. Analyse des étude par la grille QUADAS 2

Krishna *et al.*, 2020 - Étude INDEX (31)

Endoscopic Ultrasound-Guided Confocal Laser Endomicroscopy Increases Accuracy of Differentiation of Pancreatic Cystic Lesions

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les patients ont été inclus de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? oui

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? oui

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : faible

– Évaluation de l'applicabilité

Patients >18 ans adressés pour une écho-endoscopie pour la caractérisation d'un kyste pancréatique > 2 cm. 86% des patients présentaient des critères de sévérité,

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours de l'écho-endoscopie par quatre cliniciens. Une injection IV de 5 mL de fluorescéine a été réalisée.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? oui

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : faible

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés, le gold standard était l'analyse histologique de la pièce opératoire ; l'analyse histologique de la pièce opératoire a été réalisée en insu du résultat de l'endomicroscopie. Les patients présentant des kystes non mucineux et donc non opérés, le gold standard était basé sur cinq critères (clinique : découverte fortuite et taille non augmentée et ne dépassant pas 5mm tous les deux ans, taux de CEA <5 ng/mL et cytologie évocatrice d'un kyste non mucineux, absence de mutation KRAS/GNAS, cytologie...).

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

54 patients ont été exclus (FNA contre-indiquée, problèmes techniques...), données tableau 2X2 disponibles uniquement pour les patients opérés.

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui/non/incertain

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? non

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

Hao *et al.*, 2020 (32)

Appraisal of EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in diagnosis of pancreatic lesions-single Chinese center experience

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les auteurs ne précisent pas que les inclusions des patients ont été réalisées de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? incertain

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas nécessitant une évaluation par échographie.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une échographie, une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée. Pas de détails supplémentaires concernant la durée de la procédure ou la formation des opérateurs.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés : l'analyse de la pièce opératoire ; pour les patients non opérés : analyse cytologique si elle positive sinon diagnostic consensuel de cinq cliniciens basés sur les examens d'imagerie (hors endomicroscopie) et les résultats de l'analyse du liquide intrakystique.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

172 patients ont été inclus dans le cadre de cette étude. Un diagnostic final a pu être obtenu pour 122 patients.

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? non

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

Napoleon et al., 2019 - Étude CONTACT II (19)

Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les patients ont été inclus de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? oui

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? oui

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : faible

– Évaluation de l'applicabilité

Patients > 18 ans présentant un kyste > 2 cm, découvert par scanner ou IRM, sans communication avec le canal principal, adressés pour une écho-endoscopie + biopsie.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? faible

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours de l'écho-endoscopie par **un clinicien ayant suivi un jour de formation**. Une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? oui

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : faible

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? faible

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Description du gold standard, de ses conditions de réalisation, et des modalités d'interprétation.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? non

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

217 patients identifiés, 209 patients répondants aux critères de sélection.

L'endomicroscopie a été réalisée chez 206 patients. L'endomicroscopie a été conclusive chez 175 patients (85 %).

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

Kean et al., 2019 (étude CONCYST-01) (21)

A prospective trial of CONfocal endomicroscopy in CYSTic lesions of the pancreas: CONCYST-01

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les auteurs ne précisent pas que les inclusions des patients ont été réalisées de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? incertain

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? oui

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas > 1 cm adressés pour une écho-endoscopie avec ponction suite à une RCP sur la base de l'imagerie. **43 % des patients inclus étaient symptomatiques.**

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie, le diagnostic basé sur l'endomicroscopie **n'a pas été précisé dans la publication (diagnostic posé en temps réel ou bien à distance sur la base des images recueillies), il n'est pas précisé si une procédure en insu a été établie.** Une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés, le gold standard était l'analyse anapath de la pièce opératoire ; pour les patients qui n'ont pas été opérés, le diagnostic a été établi en RCP (la méthode n'a pas été détaillée dans la publication) avec un suivi de 12 mois.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

62 patients inclus, 56 analysés, endomicroscopie réalisée chez 48 patients.

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? incertain

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

Haghighi *et al.*, 2019

Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions by Virtual Slicing: Comparison of Diagnostic Potential of Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy versus Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Étude **rétrospective** : les données recueillies sur une période de dix ans concernant des patients ayant eu une endomicroscopie pour explorer un kyste pancréatique ont été analysées.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? non

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Patients ayant eu une endomicroscopie pour explorer un kyste pancréatique.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ?
élevé

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

Description du test index, de ses conditions de réalisation, et des modalités d'interprétation.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? non

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ?
incertain

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

L'analyse cytologique de la pièce opératoire ou du prélèvement, l'analyse du liquide de ponction (ACE, taux d'amylase), suivi de 12 à 36 mois.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par
la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? incertain
Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui
Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? incertain
Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Kadayifci et al., 2017 (34)

Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Evaluation of Cystic Neoplasms of the Pancreas

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les auteurs précisent que les inclusions des patients ont été réalisées de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? oui
L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui
Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain
Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas >2cm mise en évidence par scanner ou IRM adressés pour une écho-endoscopie.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? faible

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie, une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée. La procédure a duré 10 minutes.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain
Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? oui
Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés : l'analyse de la pièce opératoire ; pour les patients non opérés : sur l'examen à l'écho-endoscopie + l'analyse du liquide de ponction (cytologie, amylase, CEA, mutations), si une de ces analyses était positive (cytologie+, CEA>192mg/mL, KRAS+, GNAS+) le kyste était classé en kyste mucineux.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du Gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? faible

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

20 patients ont été inclus dans le cadre de cette étude ; 18 patients ont été inclus dans l'analyse finale.

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Kongkam *et al.*, 2016 (35)

Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis of solid pancreatic lesions (ENES): a pilot study

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les auteurs ne précisent pas si les inclusions ont été réalisées de manière consécutive.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? oui

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas mise en évidence par scanner ou IRM adressés pour une écho-endoscopie. Il est à noter que seuls les kystes résécables ont été inclus.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie, une injection IV de 2,5-5 mL de fluorescéine a été réalisée. L'interprétation des images obtenues par l'endomicroscopie a été réalisée par un autre opérateur (pas celui qui réalise l'écho-endoscopie) et en insu des données cliniques/radiologiques du patient.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? oui

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 3 : gold standard

– Risque de biais

Deux types de diagnostics finaux ont été proposés dans le cadre de cette étude :

- diagnostic de certitude : lésion bénigne => histologie+ suivi de 12 mois, lésion maligne => histologie avec ou sans progression de la maladie dans les 12 mois de suivi ;
- diagnostic probable : lésion bénigne => suivi de 12 mois, lésion maligne => progression de la lésion dans les 12 mois de suivi.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du Gold standard a pu introduire un biais ? risque : élevé

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Nakai *et al.*, 2015 (étude DETECT) (36)

Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial:DETECT study

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Il n'est pas précisé si les inclusions ont été consécutives ou pas.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? incertain

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas adressés pour une écho-endoscopie.
Les examens diagnostiques réalisés avant l'inclusion ne sont pas décrits par les auteurs de l'étude.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie, le diagnostic basé sur l'endomicroscopie **a été réalisé en temps réel au moment de l'examen suivi par un diagnostic établi à distance de l'intervention en se basant sur les images obtenues des données cliniques. Il n'est pas précisé dans la publication la procédure suivie pour poser le diagnostic final.** Une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés, le gold standard était l'analyse anapath de la pièce opératoire ; pour les patients qui n'ont pas été opérés, le diagnostic a été établi par deux experts (chacun était en insu de l'autre opérateur) en se basant sur les résultats de l'ensemble des examens réalisés (EUS, CT, IRM, examen du liquide de ponction : CEA, string test, amylase, ou un suivi d'au moins 6 mois). Les patients ont été classés en deux catégories : diagnostic certain si les deux experts étaient d'accord, diagnostic moins certain en absence de consensus.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

30 patients inclus, 18 patients avec diagnostic de certitude et 12 patients avec diagnostic moins certain.

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Essai de Napoleon *et al.* (étude CONTACT) (37)

A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: needle-based confocal laser endomicroscopy

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Les inclusions ont été consécutives.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? oui/

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? non

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : faible

– Évaluation de l'applicabilité

Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas de plus de 2 cm adressés pour une écho-endoscopie. Les patients ayant eu une écho-endoscopie et ceux ayant une lésion identifiée comme maligne à autre examen d'imagerie n'étaient inclus dans le cadre de cette étude.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? faible

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie, le diagnostic basé sur l'endomicroscopie **a été établi à distance de l'intervention en se basant sur les images obtenues et en insu des données cliniques**. Une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? oui

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés, le gold standard était l'analyse anapath de la pièce opératoire, ou la cytologie lorsque celle-ci était positive (confirmation cytologique d'un kyste mucineux ou séreux, ou TIPM). Pour les autres patients, le gold standard était un diagnostic consensuel entre huit experts (dont deux anapathologistes) basé sur les résultats de l'imagerie en coupe, de l'écho-endoscopie, des résultats de l'analyse des prélèvements sur une période de suivi de 12 mois.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

43 patients inclus, 7 exclus pour des erreurs de sélection (non précisée dans la publication), 5 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse pour absence de gold standard (absence de consensus).

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? non

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Essai de Konda *et al.*, 2013 (INSPECT) (38)

A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance

Domaine 1 : Sélection des patients

– Risque de biais

Il n'est pas précisé si les inclusions ont été consécutives ou pas.

Est-ce des patients consécutifs ou un échantillon aléatoire qui ont été inclus dans l'étude ? incertain

L'étude n'est pas une étude cas-témoins. oui

Est-ce que l'étude évite les exclusions inappropriées ? incertain

Est-ce que la sélection des patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas adressés pour une échoendoscopie. L'écho-endoscopie. Il ne s'agit pas de la population du PICO car tous les types lésionnels sont inclus y compris des adénocarcinomes pouvant être caractérisés par des outils diagnostiques de première ligne.

Existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 2 : Test index

– Risque de biais

L'endomicroscopie a été réalisée au décours d'une écho-endoscopie ; le diagnostic basé sur l'endomicroscopie **a été établi à distance de l'intervention en se basant sur les images obtenues.** Une injection IV de 2,5 mL de fluorescéine a été réalisée, la durée de la procédure était de dix minutes.

Le test index est-il interprété sans connaissance du résultat du comparateur ? incertain

Le seuil était-il prédéfini (si un seuil a été utilisé) ? incertain

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du test index a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Est-ce que le test index, sa réalisation, ou l'interprétation peut différer de la question de l'évaluation ? élevé

Domaine 3 : Gold standard

– Risque de biais

Pour les patients opérés, le gold standard était l'analyse anapath de la pièce opératoire ; pour les patients non opérés, le gold standard était un diagnostic consensuel entre cinq experts basé sur les résultats de l'imagerie en coupe, de l'écho-endoscopie, des résultats de l'analyse des prélèvements sur une période de suivi comprise entre 10 et 22 mois. Une méthode a été prévue dans les cas où les consensus entre les cinq experts n'était pas obtenu.

Le gold standard était-il à même de classer correctement les malades et les non-malades ? incertain

Le test de comparaison est-il interprété sans connaissance du résultat du gold standard ? oui

Est-ce que la réalisation ou l'interprétation du gold standard a pu introduire un biais ? risque : incertain

– Évaluation de l'applicabilité

Existe-t-il un risque que la condition ciblée par le gold standard ne corresponde pas à celle fixée par la question de l'évaluation ? incertain

Domaine 4 : Flux et timing

– Risque de biais

L'intervalle de temps entre les deux tests était-il approprié ? oui

Tous les patients ont-ils reçus le même comparateur ? oui

Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? incertain

Est-ce que le flux de patients a pu introduire un biais ? risque : incertain

Annexe 5. Listes des articles non retenus après lecture *in extenso*

Auteur, année	Référence	Motif d'exclusion
Robles-Medranda C, 2019	(39)	Référence en doublon
Luthra A, 2019	(40)	Référence en doublon
Karstensen JG, 2015	(41)	Référence en doublon
Krishna SG, 2017	(42)	Hors champs d'évaluation (étude de faisabilité)
Nakaoka K, 2021	(43)	Hors champs d'évaluation (études concernant les sténoses biliopancréatiques avec comme comparateur la CPRE)
Kamboj AK, 2016	(44)	Hors champs d'évaluation (étude de faisabilité)
Krishna SG, 2018	(45)	Référence en doublon
Krishna SG, 2020	(31)	Présentation des données d'une autre étude
Krishna SG, 2019	(46)	Référence en doublon
Feng Y-L, 2019	(47)	Référence en doublon
Bertani H, 2019	(48)	Référence en doublon
Palazzo M, 2017	(49)	Référence en doublon
Napoleon B, 2017	(50)	Référence en doublon
Joshi V, 2017	(51)	Référence en doublon
Robles-Medranda C, 2016	(52)	Hors champs d'évaluation, toutes les indications de l'ECL ont été incluses dans l'étude
Robles-Medranda C, 2015	(53)	Hors champs d'évaluation, toutes les indications de l'ECL ont été incluses dans l'étude
Napoleon B, 2015	(54)	Référence en doublon
Metz A, 2015	(55)	Référence en doublon
Kim V, 2015	(56)	Référence en doublon
Keane MG, 2015	(57)	Référence en doublon
Giovannini M, 2015	(58)	Référence en doublon
Carr-Locke DL, 2015	(59)	Hors d'évaluation
Bertani H, 2015	(60)	Hors champs d'évaluation (étude de faisabilité)
Joshi V, 2014	(51)	Référence en doublon
Giovannini M, 2014	(61)	Référence en doublon
Giovannini M, 2014	(62)	Communication concernant une étude

Auteur, année	Référence	Motif d'exclusion
Giovannini M, 2014	(63)	Communication concernant une étude
Caillol F, 2014	(64)	Communication concernant une étude
Giovannini M, 2013	(65)	Communication concernant une étude
Del Carmen Manzano M, 2017	(66)	Hors champs d'évaluation
Tsujino T, 2016	(67)	Référence en doublon
Swanson BJ, 2016	(68)	Hors champs d'évaluation (n=7)
Krishna SG, 2016	(69)	Référence en doublon
Krishna SG, 2016	(10)	Référence en doublon
Lemaistre AI, 2015	(70)	Référence en doublon
Kadayifci A, 2015	(71)	Référence en doublon
Kadayifci A, 2015	(72)	Référence en doublon
Napoleon B, 2014	(73)	Référence en doublon
Napoleon B, 2014	(74)	Référence en doublon
Napoleon B, 2014	(75)	Référence en doublon
Karia K, 2014	(76)	Référence en doublon
Napoleon B, 2013	(77)	Référence en doublon
Giovannini M, 2013	(78)	Référence en doublon
Bertani H, 2013	(79)	Hors champs d'évaluation (n=6)
Samarasena J, 2012	(80)	Référence en doublon
Konda VJ, 2012	(81)	Référence en doublon
Jamil LH, 2012	(82)	Hors champs d'évaluation
Luthra AK, 2021	(83)	Hors champs d'évaluation (étude comparant deux modalités d'apprentissage de l'endomicroscopie)
Krishna SG, 2016	(84)	Référence en doublon
Pittayanon R, 2014	(85)	Abstract
Yang AM, 2017	(86)	Abstract
Cheesman AR, 2020	(87)	Hors champs d'évaluation, étude rétrospective
Bertani H, 2020	(88)	Abstract
Weijia X, 2019	(89)	Abstract

Auteur, année	Référence	Motif d'exclusion
Luthra AK, 2019	(90)	Abstract
Krishna SG, 2019	(91)	Abstract
Senturk H, 2018	(92)	Abstract
Krishna SG, 2018	(45)	Abstract
Karstensen JG, 2018	(93)	Hors champs d'évaluation, (Plusieurs résultats présentés en fonction des critères choisis pour l'interprétation des images de l'endomicroscopie)
Di Maio CJ, 2018	(94)	Abstract
Shariati F, 2017	(95)	Abstract
Krishna SG, 2017	(96)	Abstract
Kadayifci A, 2017	(97)	Hors champs d'évaluation (la lecture a été réalisée sur le pièce opératoire)
Kim VA, 2016	(98)	Abstract
Sejpal DV, 2015	(99)	Abstract
Krishna SG, 2015	(100)	Abstract
Bertani H, 2015	(101)	Abstract
Machicado J, 2021	(102)	Hors champs d'évaluation (étude à lecteurs multiples)
Le Pen C, 2017	(103)	Hors champs d'évaluation (évaluation médico-économique)
Sejpal DV, 2015	(99)	Abstract
Napoleon B, 2019	(104)	Référence en doublon

Annexe 6. Présentations des méta-analyses antérieures

Méta-analyse, Auteurs	Critères de jugement	Gold standard	Nombre d'études/Nb total de patients	Méthode de classement	Résultats	Conclusions de l'analyse
Saghir <i>et al.</i> , 2021	Performances diagnostiques, durée de la procédure, % d'EIG	Gold standard composite incluant, <ul style="list-style-type: none"> – accord pluridisciplinaire, – histologie de la pièce opératoire et de la biopsie, – résultats de l'imagerie en coupe, – suivi entre 6 et 12 mois, – analyse du prélèvement intrakystique. 	11 études (dont 7 monocentriques, 3 études rétrospectives, et 2 études avec n>50) / 356 patients au total. Les auteurs précisent que plusieurs études avaient des cohortes en commun ; dans ce cas, les cohortes les plus importantes ont été incluses dans l'analyse.	Capacité de détection des lésions malignes et des lésions pré-malignes (KM, TIPMP, adénocarcinome, tumeurs neuroendocrines, néoplasme pseudopapillaire)	<ul style="list-style-type: none"> – Précision diagnostique= 83 % (79-87 %) I2=0 ; – Se=85,29 % (76,9-93,68 %) I2=85 % ; – Sp=90,49 % (82,24-98,74 %) I2=64 % ; – VPP=94,15 % (88,55-99,76 %) I2=68 % ; – VPN=73,44 % (60,16-86,72 %) I2=93 % ; – EI=5,41 % ± 5,92 % – Pancréatite aiguë= 2,28 % ± 3,73 %. 	Cette méta-analyse récente a été réalisée suivant les standards internationaux (PRISMA et QUADAS 2). Le gold standard pris en compte dans le cadre de l'analyse est clairement défini. Néanmoins, des cohortes de doublons ont été potentiellement incluses dans le cadre de cette méta-analyse.
Konjeti <i>et al.</i> , 2020	Performances diagnostiques, en complément les auteurs ont estimé l'utilité clinique de l'examen en réalisant des modèles basés sur le monogramme de FAGAN.	Non précisé	7 études (dont 4 études monocentriques et 3 études avec n≤30) / 324 patients	Non précisé	<ul style="list-style-type: none"> – Précision diagnostique= 99 % (98-100 %) ; – Se=85 % (71-93 %) I2=74,20 % ; – Sp=99 % (90-100 %) I2=72,84 % ; – LR+=78,66 % (7,99-774,688 %) I2=26,86 % ; – LR-=0,15 % (0,07-0,31 %) I2=75,84 % ; – EI=5,41 % ± 5,92 % – Pancréatite aiguë= 2,28 % ± 3,73 %. <p>Avec une P prétest de 20 % d'avoir une tumeur maligne, si un patient présente un test+, la</p>	Cette MA est récente, elle a été réalisée suivant les standards internationaux (PRISMA, QUADAS 2, Cochrane). Les auteurs ont été vigilants concernant le doublement de cohortes dans différents essais, et les résultats de performances diagnostiques ont été complétés par le calcul des rapports de vraisemblance permettant ainsi de calculer les probabilités post-test afin d'évaluer l'utilité de l'examen. Néanmoins, le gold standard permettant de

Méta-analyse, Auteurs	Critères de jugement	Gold standard	Nombre d'études/Nb total de patients	Méthode de classement	Résultats	Conclusions de l'analyse
					probabilité post-test est de 95 %. Si un patient présente un test-, la probabilité post-test est de 4 %.	classer les patients, et le mode de classement des patients (bénin vs malin ou prémalin ou bien mucineux vs séreux) n'ont pas été définis par les auteurs ; de plus, le taux d'EI liés à l'endomicroscopie n'a pas été évalué par les auteurs, Pour ces raisons, le recours à cette MA pour l'évaluation de la HAS ne semble pas pertinent.
Facciorusso <i>et al.</i> , 2020	Performances diagnostiques, durée de la procédure, % d'EIG	Non précisé	10 études (dont 3 EC rétrospectifs, et 3 EC n≤30) / 536 patients	Mucineux vs non mucineux ET performances diagnostiques pour chaque type de lésion. Des analyses en sous-groupes et des analyses de sensibilité ont été réalisées par les auteurs (qualité des études, nature de la lésion), ces analyses n'ont pas été différentes de l'analyse principale.	<ul style="list-style-type: none"> - Précision diagnostique= 88,6 % (83,7-93,4 %). - Se=82,4 % (74,7-90,1 %) - Sp=96,6 % (94,3-99 %). - Durée de la procédure= rallongement de 6 min (4,91-7,26). <p>Les auteurs précisent que le %de complications rapportées dans les études était faible.</p>	En absence d'informations concernant le gold standard utilisé (notamment pour le groupe de patients non opérés) et la prise en compte des études prospectives et rétrospectives, il apparaît difficile de s'appuyer sur cette MA dans le cadre de la présente évaluation.
Kovacevic <i>et al.</i> , 2021	Performances diagnostiques (précision diagnostique, Se, Sp, VPN, VPP), % d'EIG, % de succès de réalisation,	Non précisé	9 études (dont 6 EC monocentriques et 2 EC rétrospectifs) / 482 patients	Mucineux vs non mucineux.	<ul style="list-style-type: none"> - Se=86 % (69-94 %) - Sp=83 % (62-94 %) - EI=3 % (1-5 %) pancréatite (2,1 %) 	En absence d'informations concernant le gold standard utilisé (notamment pour le groupe de patients non opérés) et la prise en compte des études prospectives et

Méta-analyse, Auteurs	Critères de jugement	Gold standard	Nombre d'études/Nb total de patients	Méthode de classement	Résultats	Conclusions de l'analyse
	durée de la procédure.					rétrospectives, il apparaît difficile de s'appuyer sur cette MA dans le cadre de la présente évaluation.
Chin <i>et al.</i> , 2021	Performances diagnostiques, % d'EIG		11 études (dont 5 EC rétrospectifs, 7 EC avec n≤30) / 419 patients	Performances diagnostiques pour chaque type de lésion.	Il s'agit d'une revue systématique qualitative sans MA.	Il s'agit d'une revue systématique qualitative sans MA. Les auteurs ont réalisé une présentation détaillée de l'ensemble des résultats des études.

Annexe 7. Analyse détaillée des essais clinique inclus dans la méta-analyse de la HAS

Références, année	Méthode et population (N)	Comparateur	Gold standard	Résultats
Krishna <i>et al.</i>, 2020 (31)	<p>Étude monocentrique prospective, 144 patients inclus.</p> <p>Patients >18 ans adressés pour une écho-endoscopie pour la caractérisation d'un kyste pancréatique > 2 cm (conformément aux recommandations en vigueur). Les patients ont été inclus de manière consécutive.</p>	L'écho-endoscopie + la cytologie+ le taux de l'ACE.	<ul style="list-style-type: none"> – Patients opérés : analyse histologique de la pièce opératoire. – Patients non opérés : 5 critères (clinique : découverte fortuite et taille non augmentée et ne dépassant pas 5mm tous les 2 ans, taux d'ACE < 5 ng/mL et cytologie évocatrice d'un kyste non mucineux, absence de mutation KRAS/GNAS, cytologie. 	<p>Performances diagnostiques :</p> <p>113 patients pour lesquels un diagnostic a pu être établi (65 opérés³⁸ + 48 diagnostiqués sur la base des 5 critères anatomiques et clinico-biologiques).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=96 [88-99] – Sp%=95 [83-99] – Précision%=96 [90-99] – VPN%=93 [80-99] – VPP%=97 [90-100] <p>Résultats critères de sécurité :</p> <p>Le taux d'EI=4,7 % (7 patients/144)</p> <p>5 patients ont présenté une pancréatite aiguë (3,5 %), 1 patient a présenté une infection kystique, et 1 patient a présenté des douleurs abdominales (sans élévation de la lipase ou de l'amylase).</p>
Hao <i>et al.</i>, 2020 (32)	<p>Étude monocentrique prospective, 172 patients inclus.</p> <p>Patients > 18 ans présentant une lésion kystique³⁹ du pancréas nécessitant une évaluation par écho-endoscopie. Les auteurs ne précisent pas que les inclusions des patients ont été réalisées de manière consécutive.</p>	Aucun comparateur	<ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients opérés : analyse de la pièce opératoire. – Pour les patients non opérés : analyse cytologique si elle est positive sinon diagnostic consensuel de 5 cliniciens basés sur les examens d'imagerie (hors endomicroscopie) et les résultats de l'analyse du liquide intrakystique. 	<p>Un diagnostic final a pu être obtenu pour 122 patients (93 patients présentaient des lésions kystiques et 29 patients présentaient des lésions mixtes).</p> <p>Kyste séreux (patients non opérés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=89,5 ; Sp%=100 ; VPP%=100 ; VPN%=95,5 ; Précision%=96,7. <p>Kyste mucineux (patients opérés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=86,7 ; Sp%=98,1 ; VPP%=98,1 ; VPN%=86,7 ; Précision%=94,3

³⁸ Il est à noter que seuls les patients opérés ont été inclus dans la méta-analyse réalisée par la HAS. Pour les 79 patients non opérés, les auteurs ont présenté les résultats des performances diagnostiques, mais il n'est possible d'extraire les tableaux 2X2 pour les inclure dans la méta-analyse. L'auteur principal de l'étude a été contacté mais il n'était pas en mesure de transmettre les résultats (départ de la personne chargée des données).

³⁹ La taille de la lésion ne faisait pas partie des critères d'inclusion dans l'essai clinique.

Références, année	Méthode et population (N)	Comparateur	Gold standard	Résultats
				<p>TIPMP :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=96,7 ; Sp%=100 ; VPP%=100 ; VPN%=98,9 ; Précision%=99,2. <p>Ensemble des lésions :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=94,3 ; Sp%=98,1 ; VPP%=100 ; VPN%=94,3 ; Précision%=96,7.
Napoleon et al., 2019 - Étude CONTACT II (19)	<p>Étude multicentrique prospective, 209 patients inclus.</p> <p>Patients > 18 ans présentant un kyste > 2 cm, découvert par scanner ou IRM, sans communication avec le canal principal, adressés pour une écho-endoscopie + biopsie Les patients ont été inclus de manière consécutive.</p>	Écho-endoscopie + dosage de l'ACE.	<ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients opérés : histologie (résultat positif ou négatif). – Pour les patients non opérés : histologie (uniquement positive, la sensibilité diagnostique étant très basse en cas de résultat négatif). 	<p>Un diagnostic définitif a été obtenu chez 78 patients⁴⁰ sur les 209 patients inclus.</p> <p>Classification mucineux vs non mucineux</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=86 [76-96] ; Sp%=91 [83-100] ; VPN%=84 [73-95] ; VPP%=93 [86-100] ; Précision%=88 [80-91]. <p>Classification pré-malin vs bénin :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=89 [80-98] ; Sp%=84 [74-94] ; VPN%=78 [67-89] ; VPP%=92 [84-100] ; Précision%=87 [80-97]. <p>Résultats critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le taux de pancréatite aiguës=1,3%.
Kean et al., 2019 (étude CONCYST-01) (21)	<p>Étude multicentrique prospective, 62 patients inclus.</p> <p>Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas > 1 cm adressés pour une écho-endoscopie avec ponction sur la base de l'imagerie ; 43 % des patients inclus étaient symptomatiques.</p>	Aucun comparateur	<ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients opérés : histologie de la pièce opératoire. – Pour les patients non opérés : diagnostic établi en RCP (la méthode n'a pas été détaillée dans la publication) avec un suivi de 12 mois. 	<p>Endomicroscopie réalisée chez 48 patients/62 inclus.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=79 [66-89] ; Sp=non rapportée ; Précision%=76 [63-87] ; VPN=non rapportée ; VPP%=95 [94-96]. <p>Résultats critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le taux de EI=3,5 % (aucun cas de pancréatite n'a été observé dans le cadre de l'étude), 1 patient a présenté une allergie à la fluorescéine.

⁴⁰ Seuls les patients pour lesquels un diagnostic de certitude ont été inclus dans le cadre de cette étude (pièce opératoire ou cytologie contributive).

Références, année	Méthode et population (N)	Comparateur	Gold standard	Résultats
Haghighi et al., 2019 (33)	Étude monocentrique rétrospective, 32 patients inclus. Les données recueillies sur une période de 10 ans concernant des patients ayant eu une endomicroscopie pour explorer un kyste pancréatique ont été analysées.	Écho-endoscopie + cytologie.	– La cytologie (pièce opératoire ou biopsie), l'analyse du liquide de ponction, suivi de 12 à 36 mois.	32 patients inclus dans l'analyse finale. – Se%=91,7 ⁴¹ ; Sp%=87,5 ; VPn%=93,3 ; VPP%=84,6.
Kadayifci et al., 2017 (34)	Étude monocentrique prospective, 20 patients inclus. Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas > 2cm mise en évidence par scanner ou IRM adressés pour une écho-endoscopie. Les auteurs précisent que les inclusions des patients ont été réalisées de manière consécutive.	Écho-endoscopie + cytologie + ACE + amylase + recherche des mutations (KRAS/GNAS).	– Pour les patients opérés : analyse de la pièce opératoire. – Pour les patients non opérés : sur l'examen à l'écho-endoscopie + l'analyse du liquide de ponction (cytologie, amylase, ACE, mutations), si une de ces analyses était positive (cytologie+, ACE>192mg/mL, KRAS+, GNAS+), le kyste était classé en kyste mucineux.	18 patients ont été inclus dans l'analyse. – Se%=66 ⁴² ; Sp%=100 ; Précision%=83.
Kongkam et al., 2016 (35)	Étude monocentrique prospective, 22 patients inclus. Patients > 18 ans présentant une lésion kystique du pancréas mise en évidence par scanner ou IRM adressés pour une écho-endoscopie. Il est à noter que seuls les kystes résécables ont été inclus.	Aucun comparateur	Deux types de diagnostics finaux ont été proposés : – diagnostic de certitude : lésion bénigne : histologie + suivi de 12 mois ; lésion maligne : histologie avec ou sans progression de la maladie dans les 12 mois de suivi ; – diagnostic probable : lésion bénigne : suivi de 12 mois ; lésion maligne : progression de la lésion dans les 12 mois de suivi.	22 patients analysés (19 lésions malignes). Les performances diagnostiques n'ont pas été rapportées par les auteurs.

⁴¹ Les intervalles de confiance n'ont pas été rapportés par les auteurs.

⁴² Les intervalles de confiance n'ont pas été rapportés par les auteurs.

Références, année	Méthode et population (N)	Comparateur	Gold standard	Résultats
Nakai <i>et al.</i>, 2015 (étude DETECT) (36)	Étude monocentrique prospective, 30 patients inclus. Étude prospective multicentrique. Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas adressés pour une écho-endoscopie. Il n'est pas précisé si les inclusions ont été consécutives.	Les performances diagnostiques de plusieurs comparateurs ont été rapportés dans le cadre de cette étude : écho-endoscopie seule, le test visuel, le taux de l'ACE, la cystoscopie, et la cystoscopie + endomicroscopie	<ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients opérés : analyse de la pièce opératoire. – Pour les patients non opérés : diagnostic établi par deux experts (chacun était en insu de l'autre opérateur) en se basant sur les résultats de l'ensemble des examens réalisés. 	<p>30 patients analysés, 18 patients avec diagnostic de certitude et 12 patients avec diagnostic moins certain.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=77 [64-77] ; Sp%=100 [83-100] ; Précision%=87 [72-87] ; VPn%=77 [64-77] ; VPP%=100 [83-100]. <p>Résultats critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – aucun EI lié à l'injection de fluorescéine ; – 2 (7 %) patients ont présenté une pancréatite aiguë.
Napoleon <i>et al.</i>, (étude CONTACT) (37)	Étude prospective multicentrique, 43 patients inclus. Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas de plus de 2 cm adressés pour une écho-endoscopie.	Aucun comparateur n'a été défini dans le cadre de cette étude.	<ul style="list-style-type: none"> – Patients opérés : le gold standard était l'analyse anapath de la pièce opératoire, ou la cytologie lorsque celle-ci était positive (confirmation cytologique d'un kyste mucineux ou séreux, ou TIPM). – Pour les autres patients : le gold standard était un diagnostic consensuel entre 8 experts. 	<p>Les données de 31 patients ont été utilisées pour le calcul des performances diagnostiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=69 [44-92] ; Sp%=100 [100-100] ; Précision%=87 [72-87] ; VPn%=80 [66-98] ; VPP%=100 [100-100]. <p>Résultats critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – taux de pancréatite=3,2%.
Konda <i>et al.</i>, 2013 (INSPECT) (38)	Étude prospective multicentrique, 74 patients inclus. Patients >18 ans présentant une lésion kystique du pancréas adressés pour une écho-endoscopie (des patients présentant des lésions à un stade avancé ont été inclus dans l'étude).	Aucun comparateur n'a été défini dans le cadre de cette étude.	<ul style="list-style-type: none"> – Patients opérés : analyse de la pièce opératoire. – Patients non opérés : diagnostic consensuel entre 5 experts. 	<p>Les données de 31 patients ont été utilisées pour le calcul des performances diagnostiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se%=59 [36-79] ; Sp%=100 [66 - 100] ; VPn%=50 [26-74] ; VPP%=100 [75-100]. <p>Résultats critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2 cas de pancréatites ont été décrits (3 % [0,4-10] ; – 3 cas d'hémorragies kystiques ; – taux de complication global=9 % [3-19].

Références bibliographiques

1. Scoazec JY, Vullierme MP, Barthet M, Gonzalez JM, Sauvanet A. Cystic and ductal tumors of the pancreas: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2013;150(2):69-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.02.003>
2. Vilas-Boas F, Macedo G. Pancreatic Cystic Lesions: New Endoscopic Trends in Diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(1):13-9. <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000945>
3. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239(5):651-7; discussion 7-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce>
4. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(9):806-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.017>
5. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67(5):789-804. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>
6. Del Chiaro M, Verbeke C, Sallia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2013;45(9):703-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.01.010>
7. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002;223(2):547-53. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2232010815>
8. Laquière A, Palazzo L. Tumeurs kystiques pancréatiques (TKP). *PostU* 2018.
9. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995;18(3):197-206. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02784942>
10. Krishna SG, Lee JH. Appraisal of needle-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1701-10. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1701>
11. Société nationale française de gastro-entérologie, Club français du pancréas, Levy P. *Prise en charge des Tumeurs Intra canalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas (TIPMP)*. Paris: SNFGE; 2018.
12. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic Cyst Disease: A Review. *JAMA* 2016;315(17):1882-93. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.4690>
13. World Gastroenterology Organisation. Pancreatic cystic lesions. Milwaukee,.: WGO; 2019.
14. de Calan L. Traitement chirurgical des tumeurs kystiques épithéliales du pancréas. *Cancéro dig* 2012;4(4):185-90.
15. American College of Radiology, Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, et al. Management of incidental pancreatic cysts: A white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radio* 2017;14(7):911-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.03.010>
16. Barthet M. Conduite à tenir diagnostique devant une tumeur kystique du pancréas. *Acta Endosc* 2013;43:28-32.
17. Société française d'endoscopie digestive, Barthet M, Napoléon B, Letard JC, Laugier R. *Conduite à tenir devant une lésion kystique pancréatique de découverte fortuite*. Paris: SFED; 2007. <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/07/documents-lesionkystiquepancreas.pdf>
18. Tsujino T, Yan-Lin Huang J, Nakai Y, Samarasena JB, Lee JG, Chang KJ. In vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(4):601-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.06.006>
19. Napoleon B, Palazzo M, Lemaistre AI, Caillol F, Palazzo L, Aubert A, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis. *Endoscopy* 2019;51(9):825-35. <http://dx.doi.org/10.1055/a-0732-5356>
20. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):631-5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01891-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01891-7)
21. Keane MG, Wehnert N, Perez-Machado M, Fusai GK, Thorburn D, Oppong KW, et al. A prospective trial of CONFocal endomicroscopy in CYSTic lesions of the pancreas: CONCYST-01. *Endosc Int Open* 2019;7(9):E1117-E22. <http://dx.doi.org/10.1055/a-0957-2976>
22. Wallace MB, Meining A, Canto MI, Fockens P, Miehke S, Roesch T, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(5):548-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04207.x>
23. Wang KK, Carr-Locke DL, Singh SK, Neumann H, Bertani H, Galmiche JP, et al. Use of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in gastrointestinal applications. A consensus report based on clinical evidence. *United European Gastroenterol J* 2015;3(3):230-54. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640614566066>
24. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006;6(1-2):17-32. <http://dx.doi.org/10.1159/000090023>
25. Kovacevic B, Antonelli G, Klausen P, Hassan C, Larghi A, Vilmann P, et al. EUS-guided biopsy versus confocal laser endomicroscopy in patients with pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2021;10(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.4103/eus-d-20-00172>
26. Chin YK, Wu CCH, Tan DMY. The role of needle-based confocal laser endomicroscopy in the evaluation of pancreatic cystic lesions: A systematic review. *Clin Endosc* 2021;54(1):38-47. <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2019.200-IDEN>

27. Saghir SM, Dhindsa BS, Daid SGS, Mashiana HS, Dhaliwal A, Cross C, et al. Efficacy of EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pancreatic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2021.
<http://dx.doi.org/10.4103/eus-d-20-00122>
28. Konjeti VR, McCarty TR, Rustagi T. Needle-based Confocal Laser Endomicroscopy (nCLE) for Evaluation of Pancreatic Cystic Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001468>
29. Facciorusso A, Buccino VR, Sacco R. Needle-based confocal laser endomicroscopy in pancreatic cysts: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000001728>
30. Palazzo M, Sauvanet A, Gincul R, Borbath I, Vanbiervliet G, Bourdariat R, et al. Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions. *Surg Endosc* 2020;34(6):2532-40.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-07062-9>
31. Krishna SG, Hart PA, Malli A, Kruger AJ, McCarthy ST, El-Dika S, et al. Endoscopic ultrasound-guided confocal laser endomicroscopy increases accuracy of differentiation of pancreatic cystic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(2):432-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.010>
32. Hao S, Ding W, Jin Y, Di Y, Yang F, He H, et al. Appraisal of EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pancreatic lesions: A single Chinese center experience. *Endosc Ultrasound* 2020;9(3):180-6.
http://dx.doi.org/10.4103/eus.eus_9_20
33. Haghighi M, Sethi A, Tavassoly I, Gonda TA, Poneris JM, McBride RB. Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions by Virtual Slicing: Comparison of Diagnostic Potential of Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy versus Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *J Pathol Inform* 2019;10:34.
http://dx.doi.org/10.4103/jpi.jpi_32_19
34. Kadayifci A, Atar M, Basar O, Forcione DG, Brugge WR. Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Evaluation of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Dig Dis Sci* 2017;62(5):1346-53.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-017-4521-2>
35. Kongkam P, Pittayanon R, Sampatanukul P, Angsuwatcharakon P, Aniwat S, Prueksapanich P, et al. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis of solid pancreatic lesions (ENES): a pilot study. *Endosc Int Open* 2016;4(1):E17-23.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1393183>
36. Nakai Y, Iwashita T, Park DH, Samarasena JB, Lee JG, Chang KJ. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):1204-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.025>
37. Napoléon B, Lemaistre A-I, Pujol B, Caillol F, Lucidarme D, Bourdariat R, et al. A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: Needle-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2014;2012(5):26-32.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390693>
38. Konda VJ, Meining A, Jamil LH, Giovannini M, Hwang JH, Wallace MB, et al. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy* 2013;45(12):1006-13.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344714>
39. Robles-Medrandá C, Oleas R, Olmos J, Puga-Tejada M, Del Valle R, Alcivar-Vasquez J, et al. Eus-through-the-needle technologies in the diagnosis and malignancy detection of pancreatic cysts: A comparative study between different technologies. *Digestive Endoscopy* 2020;32:12.
<http://dx.doi.org/10.1111/den.13597>
40. Luthra A, Pusateri A, Porter K, Groce JR, Hussan H, Stanich PP, et al. Pancreatic cystic lesions: active versus passive learning among naive observers: a controlled trial for differentiating confocal endomicroscopy patterns. *Gastroenterology* 2019;156(6):S-557-.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)38282-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(19)38282-4)
41. Karstensen JG, Cârțână T, Klausen PH, Hassan H, Popescu CF, Săftoiu A, et al. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy: a pilot study for use in focal pancreatic masses. *Pancreas* 2015;44(5):833-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000345>
42. Krishna SG, Modi RM, Kamboj AK, Swanson BJ, Hart PA, Dillhoff ME, et al. In vivo and ex vivo confocal endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: A prospective study. *World J Gastroenterol* 2017;23(18):3338-48.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i18.3338>
43. Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Nakano T, Takamura T, Miyachi S, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic ductal structures. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(1):118-24.
<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15111>
44. Kamboj AK, Dewitt JM, Modi RM, Swanson BJ, Muscarella P, Dillhoff ME, et al. Characterization of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes using confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:S552-S4.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.364>
45. Krishna SG, Hart PA, Malli A, Kruger D, El-Dika SE, McCarthy ST, et al. EUS-guided needle based confocal laser endomicroscopy for the management of pancreatic cystic lesions: A single center study. *Pancreas* 2018;47(10):1402-3.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001177>
46. Krishna S, Hart P, Luthra AK, Porter K, Papachristou G, Lara L, et al. Clinical utility of EUS-guided needle-based confocal endomicroscopy of pancreatic cystic lesions for surgical decision making. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S68-S9.
<http://dx.doi.org/10.14309/01.ajg.0000589976.06988.fb>
47. Feng Y-L, Chang X-Y, Zhao Y, Wu D, Meng Z-L, Wu X, et al. In vivo characterization of malignant pancreatic mucinous cystic lesions by needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): A new nCLE pattern validated by an external evaluation. *J Dig Dis* 2019;20:168-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.12809>
48. Bertani H, Pezzilli R, Pigò F, Bruno M, De Angelis C, Manfredi G, et al. Leopard study - Italian multicenter prospective study of pancreatic cystic lesions with confocal endomicroscopy: Feasibility and safety evaluation. *Gastroenterology* 2019;156(6):S-379-.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37792-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37792-3)
49. Palazzo M, Vanbiervliet G, Borbath I, Sauvanet A, Gincul R, Bourdariat R, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy: The impact on diagnosis and management of pancreatic cystic lesions. *United European Gastroenterol J* 2017;5(8):1142.

<http://dx.doi.org/10.1177/2397847317743186>

50. Napoleon B, Pujol B, Palazzo M, Caillol F, Palazzo L, Aubert A, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of pancreatic cystic lesions: Preliminary results of the first prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2017;152(5):S132-S3.
51. Joshi V. nCLE (needle-based confocal laser endomicroscopy) in evaluation of indeterminate pancreatic cystic lesions: A single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2014;109:S101.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.276>
52. Robles-Medranda C, Ospina J, A'Leívar MS, Puga-Tejada M, Valero M, Alvarado H, et al. Outcomes of confocal laser endomicroscopy probe (pCLE) in the management of gastrointestinal lesions: The latin american experience. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5):AB485.
53. Robles-Medranda C, Ospina J, Puga-Tejada M, Soria M, Bravo G, Robles-Jara C, et al. Clinical impact of confocal laser endomicroscopy probe (P-CLE) in the management of gastrointestinal neoplastic and non-neoplastic lesion. *United European Gastroenterol J* 2015;3(5):A181.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640615601623>
54. Napoleon B, Pujol B, Palazzo L, Lucidarme D, Caillol F, Giovannini M. Feasibility and complications rate of needle-based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) in pancreatic cysts: Preliminary results of a multicentric prospective study. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB387.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1561>
55. Metz A, Carroll N, Keane M, Stefanescu D, Cieplik N, Fusai G, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy for pancreatic cystic lesions: Initial results from the UK CONCYST study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:178.
<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13158>
56. Kim V, Bystrovskaya E, Kostyreva E, Orlova Y, Noskova K. Role of EUS-guided needle based confocal laser endomicroscopy in assessment of pancreatic cystic neoplasms. *United European Gastroenterol J* 2015;3(5):A572-A3.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640615601623>
57. Keane MG, Stefanescu D, Cieplik N, Fusai GK, Thorburn D, Metz A, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy for pancreatic cystic lesions: Initial results from the UK concyst study. *Gut* 2015;64:A304.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309861.657>
58. Giovannini M, Caillol F, Poizat F, Monges G, Palazzo L, Lucidarme D, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of pancreatic masses: Validation of the described criteria (CONTACT study). *United European Gastroenterol J* 2015;3(5):A389-A90.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640615601623>
59. Carr-Locke DL, Bhutani MS, Haluszka O, Gress FG, Woods KE, Napoleon B. External retrospective validation of needle-based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) criteria for pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB556.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1818>
60. Bertani H, Pigò F, Mirante VG, Caruso A, Manno M, Mangiàfico S, et al. In-vivo identification of intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) with needle-based confocal endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB561.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1832>
61. Giovannini M, Caillol F, Lucidarme D, Pujol B, Poizat F, Monges G, et al. Needle based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of pancreatic masses: Correlation between pcle and histological criteria (contact study). *United European Gastroenterol J* 2014;2(1):A22.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640614548974>
62. Giovannini M, Caillol F, Lucidarme D, Pujol B, Poizat F, Monges GM, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of pancreatic masses: Preliminary criteria (contact study). *Gastroenterology* 2014;146(5):S-575.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)62083-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(14)62083-7)
63. Giovannini M, Caillol F, Lucidarme D, Pujol B, Poizat F, Monges GM, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of lymph nodes: Preliminary criteria (contact study). *Gastrointest Endosc* 2014;79(5):AB326.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.605>
64. Caillol F, Giovannini M, Lucidarme D, Pujol B, Poizat F, Monges G, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of lymph nodes: Correlation between PCLE and histological criteria (contact study). *United European Gastroenterol J* 2014;2(1):A27-A8.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640614548974>
65. Giovannini M, Caillol F, Lemaistre A-I, Pujol B, Napoléon B. Interest of needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:452.
http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12363_2
66. Del Carmen Manzano M, De La Mora Levy JG, Espinoza CRO, Jimenez MM, Larraga JOA, Del Monte JS, et al. EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE) findings in cystic lesions of the pancreas (CLP). *Pancreatology* 2017;17(4):S61.
67. Tsujino T, Samarasena JB, Huang JY, Nakai Y, Lee JG, Chang KJ. EUS-guided through-the-needle dual imaging with confocal laser-induced endomicroscopy (NCLE) and cystoscopy in pancreatic cysts: Correlation with gold-standard surgical pathology. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5):AB336.
68. Swanson BJ, Frankel W, Conwell DL, Muscarella P, Krishna SG. Ex vivo confocal laser endomicroscopy is useful in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Lab Invest* 2016;96:521A-2A.
<http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2016.24>
69. Krishna SG, Swanson B, Hart PA, El-Dika S, Walker JP, McCarthy ST, et al. Validation of diagnostic characteristics of needle based confocal laser endomicroscopy in differentiation of pancreatic cystic lesions. *Endosc Int Open* 2016;4(11):E1124-E35.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-116491>
70. Lemaistre AI, Pujol B, Giovannini M, Caillol F, Palazzo L, Napoleon B. Needle-based confocal laser endomicroscopy: Establishment of diagnostic criteria, based on correlated histologic features, helping in the diagnosis of pancreatic cysts. *Lab Invest* 2015;95:445A.
<http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2015.21>
71. Kadayifci A, Atar M, Brugge WR. Needle-based confocal laser endomicroscopy for differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB386-AB7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1560>
72. Kadayifci A, Atar M, Yang M, Fernandez-Del Castillo C, Mino-Kenudson M, Brugge WR. Imaging of pancreatic cystic lesions with confocal laser endomicroscopy: An ex vivo pilot study. *United European Gastroenterol J* 2015;3(5):A173.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640615601623>

73. Napoleon B, Lemaistre AI, Pujol B, Caillol F, Fumex F, Lefort C, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) for the diagnosis of pancreatic cysts: Validation of the described criteria. *United European Gastroenterol J* 2014;2(1):A90.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640614548974>
74. Napoleon B, Lemaistre AI, Pujol B, Caillol F, Mialhe-Morellon B, Giovannini M. In vivo characterization of pancreatic cystic tumors by needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE). Proposition of a comprehensive classification. *Gastrointest Endosc* 2014;79(5):AB434-AB5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.608>
75. Napoleon B, Lemaistre AI, Pujol B, Mialhe-Morellon B, Caillol F, Giovannini M. In vivo characterization of mucinous cystadenomas by needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE). *Gastroenterology* 2014;146(5):S-485.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)61741-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(14)61741-8)
76. Karia K, Waxman I, Konda VJ, Gress FG, Sethi A, Siddiqui UD, et al. Needle-based confocal endomicroscopy for pancreatic cysts: the current agreement in interpretation. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5):924-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.080>
77. Napoleon B, Pujol B, Lemaistre A-I, Caillol F, Lucidarme D, Filoche B, et al. In vivo characterization of pancreatic serous cystadenomas by needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE). Intra and inter observer agreement-contact study. *Gastroenterology* 2013;144(5):S797.
78. Giovannini M, Sakai A, Shiomi H, Masuda A, Arisaka Y, Fujita T, et al. In vivo characterization of pancreatic cysts by needle-based confocal laser endomicroscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:17.
http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12363_1
79. Bertani H, Mirante VG, Manta R, Manno M, Caruso A, Conigliaro R. Pancreatic cysts confocal endomicroscopy study: A feasibility study of NCLE (needle based confocal laser endomicroscopy) through FNA needle. *United European Gastroenterol J* 2013;1(1):A186.
<http://dx.doi.org/10.1177/2050640613502900>
80. Samarasekera J, Nakai Y, Iwashita T, Hyun Park D, Lee J, Chang K. Diagnosis of pancreatic cysts: Endoscopic ultrasound, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial (detect study). *Am J Gastroenterol* 2012;107:S96-S8.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.269>
81. Konda VJ, Meining A, Jamil LH, Giovannini M, Chang KJ, Hwang JH, et al. An international, multi-center trial on needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE): Results from the in vivo cle study in the pancreas with endosonography of cystic tumors (INSPECT). *Gastroenterology* 2012;142(5):S620-S1.
82. Jamil LH, Meining A, Wallace MB, Giovannini M, Hwang JHA, Chang KJ, et al. Safety profile of needle-based confocal laser endomicroscopy (NCLE) during EUS-FNA procedures of the pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2012;75(4):AB188-AB9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.308>
83. Luthra AK, Pusateri AJ, Pfeil SA, Groce JR, Hussan H, Stanich PP, et al. Confocal Laser Endomicroscopy Interpretation and Differentiation of Pancreatic Cysts: A Randomized Trial of Teaching Modalities. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy* 2021;23(1):8-17.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tige.2020.10.003>
84. Krishna SG, Hart P, El-Dika S, Walker J, McCarthy ST, Malli A, et al. Needle-based confocal endomicroscopy for cystic pancreatic lesions: Increased papillary epithelial thickness is associated with the presence of high-grade dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). *Gastroenterology* 2016;150(4):S506.
85. Pittayanon R, Kongkam P, Sampatanukul P, Aniwan S, Angsuwatcharakon P, Treeprasertsuk S, et al. EUS guided needle-based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) to distinguish between benign and malignant lesions in solid pancreatic masses: Preliminary results of a prospective single-blind study. *Gastrointest Endosc* 2014;79(5):AB190-AB1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.239>
86. Yang AM, Feng Y, Wu X, Meng Z. Needle-based confocal laser endomicroscopy for identification for malignant pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2017;85(5):AB646-AB7.
87. Cheesman AR, Zhu H, Liao X, Szporn AH, Kumta NA, Nagula S, et al. Impact of EUS-guided microforceps biopsy sampling and needle-based confocal laser endomicroscopy on the diagnostic yield and clinical management of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2020;91(5):1095-104.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2019.12.022>
88. Bertani H, Pezzilli R, Pigò F, Bruno M, De Angelis C, Manfredi G, et al. Accuracy of needle-based confocal laser endomicroscopy (ncle) in the discrimination of mucinous vs non mucinous pancreatic cystic lesions: an Italian multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2020;52:S108.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(20\)30733-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(20)30733-7)
89. Weijia X, Sijie H, Yuqin J, Yang D, Chen J, Deliang F, et al. Application of EUS-NCLE in diagnosis of pancreatic solid and cystic lesions: A prospective study in a single center. *Digestion* 2019;101(1):19-20.
<http://dx.doi.org/10.1159/000504190>
90. Luthra AK, Hart PA, Porter K, Papachristou GI, Larax L, Conwell DL, et al. Clinical utility of EUS-guided needle-based confocal endomicroscopy (nCLE) of pancreatic cystic lesions (PCLs) for surgical decision making. *Pancreas* 2019;48(10):1482.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001419>
91. Krishna SG, Malli AH, Kruger AJ, El-Dika SS, McCarthy ST, Walker J, et al. A large single center experience using eus-guided needle based confocal laser endomicroscopy for the management of pancreatic cystic lesions. *Gastroenterology* 2019;154(6):S-43-.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)30614-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(18)30614-0)
92. Senturk H, Köker IH, Keskin EB, Ünver N, Ince AT, Basaranoglu M. Needle based confocal laser endomicroscopy examination of pancreatic cysts: single center real life results. *Gastroenterology* 2018;154(6):S-528-.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)31981-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(18)31981-4)
93. Karstensen JG, Cârțână T, Constantinescu C, Dumitrașcu S, Kovacevic B, Klausen P, et al. Endoscopic ultrasound guided needle-based confocal laser endomicroscopy in solid pancreatic masses - a prospective validation study. *Endosc Int Open* 2018;6(1):E78-E85.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-121987>
94. Di Maio CJ, Liao X, Szporn A, Kumta NA, Nagula S, Zhu H. Combination of needle-based confocal laser endomicroscopy and EUS-guided microforceps biopsy provides optimal pathologic diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2018;87(6):AB434.
95. Shariati F, Verter ED, Lucas M, Joshi V. Impact of needle-based confocal endomicroscopy in diagnosis of pancreatic cystic neoplasms. *Ochsner Journal* 2017;17(3):e40.

96. Krishna SG, Modi R, El-Dika S, Walker J, McCarthy ST, Hart PA, et al. Endoscopic ultrasonography-guided needle based confocal laser endomicroscopy has improved accuracy compared to the current standard of care for differentiating mucinous from non-mucinous pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2017;85(5):AB344.
97. Kadayifci A, Atar M, Yang M, Fernandez-Del Castillo C, Mino-Kenudson M, Brugge WR. Imaging of pancreatic cystic lesions with confocal laser endomicroscopy: an ex vivo pilot study. *Surg Endosc* 2017;31(12):5119-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5577-y>
98. Kim VA, Khatkov IE, Bystrovskaya EV, Kostyreva EV, Noskova KK, Gudkova RB. EUS-guided needle based confocal laser endomicroscopy in diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms. 23rd International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Bucharest, Romania, 3–6 June 2015. *Surg Endosc* 2016;30:S136. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-4767-3>
99. Sejpal DV, Haluszka O, Gress FG, Woods KE, George B, Vegesna AK. EUS guided needle based confocal LASER endomicroscopy (nCLE): Preliminary results from a prospective, multicenter study of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1113>
100. Krishna SG, Swanson B, Muscarella P, Bloomston M, Pidlaoan VP, El-Dika S, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided needle based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) for diagnosis of cystic pancreatic lesions (CPLs): Implications for management. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB428-AB9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1625>
101. Bertani H, Pigò F, Mirante VG, Caruso A, Manno M, Barbera C, et al. In-vivo identification of intraductal papillary mucinous neoplasia with confocal endomicroscopy. *United European Gastroenterol J* 2015;3(5):A175-A6. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640615601623>
102. Machicado J, Napoleon B, Lennon AM, Tan Meng Yew D, Pereira S, Eldika S, et al. The inter-and intra-observer agreement in confocal endomicroscopy guided diagnosis of pancreatic cysts and evaluation of diagnostic accuracy compared to histopathology. *Endoscopy* 2021;53(Suppl 1):S29. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1724329>
103. Le Pen C, Palazzo L, Napoléon B. A health economic evaluation of needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic cysts. *Endosc Int Open* 2017;5(10):E987-E95. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-117947>
104. Napoléon B. Nouvelles approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques. *Post'U* 2019:205-9.

Participants

Les organismes professionnels et les associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

- CNP des pathologistes
- CNP de chirurgie viscérale et digestive
- CNP d'hépatogastroentérologie
- CNP de radiologie et d'imagerie médicale
- France Assos Santé

Groupe de travail

- Docteur Fabrice CAILLOL, Hépatogastroentérologie, Institut Paoli Calmette
- Professeur Jérôme CROS, Anatomopathologie, Hôpital Beaujon
- Professeur David FUKS, Chirurgie digestive, Hôpital Cochin
- Docteur Rodica GINCUL, Hépatogastroentérologie, Hôpital privé Jean Mermoz
- Docteur Anne-Isabelle LEMAISTRE, Anatomopathologie, Eurofins Pathologie
- Docteur Franck MAISONNETTE, Chirurgie viscérale, Hôpital privé de la Loire
- Docteur Fatima-Zohra MOKRANE, Radiologie, Hôpital Rangueil
- Professeur Frédéric PRAT, Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon
- Docteur Nicolas REGENET, Chirurgie digestive, CHU de Nantes
- Professeur Maxime RONOT, Radiologie, Hôpital Beaujon

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CM	Cystadénome mucineux
CNP	Conseil national professionnel
CRPPI	Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs
CS	Cystadénome séreux
DPI	Déclaration publique d'intérêts
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
GT	Groupe de travail
IRM	Imagerie par résonance magnétique
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
nCLE	<i>needle-based Confocal Laser Endomicroscopy</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PICOTS	<i>Patients, Intervention, Comparateur, Outcoms, Timing, Study design</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
STARD	<i>Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies</i>
TDM	Tomodensitométrie
TIPMP	Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

