



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

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

Février 2016

Ce texte court est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Enjeux des pratiques actuelles d’exploration colorectale	4
1.1 Coloscopie optique : une référence incontestée et fréquente	4
1.2 Rationnel de développement des « alternatives » à la coloscopie.....	4
2. Une demande de la Société française d’endoscopie digestive	5
2.1 Indications revendiquées et population cible	5
2.2 Objectifs et enjeux.....	5
2.3 Une demande confrontée à un manque de consensus précisant les conditions de recours à une « alternative » à la coloscopie optique.....	6
3. Description de la procédure de capsule colique	7
4. Protocole d’évaluation	9
4.1 Stratégie de recherche bibliographique	9
4.2 Questionnements d’évaluation et comparateurs.....	9
4.3 Consultations extérieures.....	9
5. Résultats d’évaluation	11
5.1 Sélection documentaire	11
5.2 Question 1 : utilité clinique	12
5.3 Question 2 : méta-analyse des performances diagnostiques.....	13
5.4 Question 3 : sécurité de procédure	17
5.5 Question 4 : évaluations conduites à l’étranger	19
5.6 Conditions de réalisation	21
6. Conclusions	23
6.1 Principaux faits publiés et opinions professionnelles objectivées	23
6.2 Balance bénéfique/risque	28
7. Conclusion générale	29
Fiche descriptive	30

1. Enjeux des pratiques actuelles d'exploration colorectale

1.1 Coloscopie optique : une référence incontestée et fréquente

La coloscopie optique offre actuellement les meilleures performances et la plus grande polyvalence de diagnostic des lésions colorectales. Elle est également le seul examen à permettre d'associer au cours d'une même exploration l'identification d'une lésion à sa biopsie/exérèse, la prise en charge du sujet concerné dépendant de l'analyse histologique de cette lésion. Ces atouts ont ainsi fait de la coloscopie optique l'examen de référence d'exploration colorectale.

Destinée à des contextes cliniques courants, la coloscopie optique constitue l'un des actes les plus pratiqués¹. Elle serait mise en œuvre pour près de la moitié des cas dans un contexte de dépistage de lésions néoplasiques² et dans près de 40 % des cas à des fins de diagnostic de symptômes coliques. En pratique, une polypectomie accompagne 30 à 40 % de ces examens.

1.2 Rationnel de développement des « alternatives » à la coloscopie

La coloscopie optique est un examen de référence imparfait. Elle est en effet associée à des omissions de lésions en particulier planes et de petite taille et à diverses contraintes de mise en œuvre³. Elle se révèle en outre incomplète dans près de 5 % des cas. Elle peut être enfin source d'effets indésirables rares mais potentiellement graves⁴. Ces limites et risques ont motivé une évolution technologique des endoscopes⁵ et le développement « d'alternatives » à la seule valence diagnostique de la coloscopie optique. En pratique, une suspicion de lésion colorectale émise à l'issue d'une exploration par une « alternative » implique en effet de réitérer l'exploration au moyen d'une coloscopie : celle-ci doit confirmer cette lésion et surtout en permettre la biopsie/exérèse (valence thérapeutique de la coloscopie optique).

Les alternatives actuellement validées relèvent de l'imagerie médicale et impliquent la colotomodensitométrie à l'eau (« coloscanner ») et la coloscopie virtuelle⁶. En 2004, l'ANAES a validé leur mise en œuvre pour le diagnostic de lésions néoplasiques chez des sujets à risque moyen et au décours d'une coloscopie incomplète⁷ ou en cas de contre-indication à la coloscopie optique⁸. En 2010, la HAS a actualisé la place de la coloscopie virtuelle en estimant ses capacités diagnostiques au moyen d'une large méta-analyse (24 études, 7 200 patients). Il a ainsi été établi que la coloscopie virtuelle pouvait être proposée pour la recherche exclusive de polypes et de cancers *i)* en cas de coloscopie optique incomplète, *ii)* en cas de comorbidités sévères contre-indiquant la réalisation de la coloscopie optique chez certains patients⁹ ou *iii)* lors de refus de coloscopie optique en cas de symptômes évocateurs de cancer colorectal ou dans un contexte de dépistage d'un sujet à risque élevé.

¹ 1,3 millions d'actes en 2011 ; 800 millions d'euros remboursés par l'Assurance maladie.

² Risque moyen ≈ 5 % du volume annuel d'actes de coloscopie optique.

³ Nécessité de préparation, acceptabilité inconstante, réalisation quasi-systématique sous anesthésie générale.

⁴ Estimations de la SFED : hémorragie colique, 0,6 % ; perforation colique, 0,1 % ; létalité, 0,2 ‰ (HAS, 2013).

⁵ Elargissement de leur champ de vision, coloration électronique, haute définition, zoom ou double ballon.

⁶ La coloscopie virtuelle est une méthode d'exploration du côlon par scanner impliquant la réalisation successive d'une préparation colique, d'une distension colique par un gaz utilisé comme agent de contraste (CO₂ en 1^{er} lieu), l'acquisition-reconstruction tomographique et enfin la lecture d'examen après reconstruction 3D du côlon.

⁷ Grade C, faible niveau de preuve.

⁸ Accord professionnel, coloscanner et lavement baryté uniquement.

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

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

2.1 Indications revendiquées et population cible

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

- les contextes de **coloscopie optique incomplète** non liée à un défaut de préparation ou à une sténose colique (≈ 4 % des coloscopies ; capsule colique : examen de 2^{nde} ligne) ;
- les contextes de **refus d'exploration par coloscopie optique**, ce refus devant être exprimé à deux reprises (≈ 4 % des coloscopies ; capsule : examen de 2^{nde} intention) ;
- les contextes de **contre-indication de coloscopie optique** (≈ 1 % des coloscopies ; capsule : examen de 2^{nde} intention) ; il s'agirait, selon la SFED, de « *patients souvent symptomatiques (saignement, douleurs abdominales, troubles du transit)* » caractérisés par « *une probabilité élevée de diagnostic lésionnel* ».

La HAS est ainsi sollicitée pour évaluer la validité de la capsule dans des circonstances de diagnostic de tout type de pathologie colique, à l'exception des maladies inflammatoires chroniques intestinales¹⁰ (MICI). La SFED considère en particulier que la capsule permettrait de diagnostiquer l'ensemble des pathologies à l'origine d'hémorragie digestive basse.

Dans sa demande initiale, la SFED a estimé que les indications de capsule colique envisagées pouvaient conduire à réaliser 100 000 à 120 000 actes par an. A l'issue de cette évaluation, le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNPHGE)¹¹ a souhaité réviser cette estimation en considérant qu'au maximum « *20 000 patients par an* » pouvaient être concernés et en soulignant que ce volume correspondait au « *nombre constaté pour la coloscopie virtuelle* ».

2.2 Objectifs et enjeux

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

Cette demande est liée à trois enjeux principaux :

- **enjeux médicaux** : la SFED suggère dans sa demande d'élargir les champs de prescription des « alternatives » à la coloscopie optique en proposant de recourir à la capsule pour la quasi-totalité des pathologies coliques et dans tout contexte d'exploration ; cette demande se distingue ainsi des recommandations en vigueur qui valident les alternatives d'imagerie dans un contexte exclusif de recherche de cancers et de polypes ;
- **enjeux professionnels** : les alternatives à la coloscopie optique actuellement validées impliquent en pratique les radiologues ; la validation d'indications de capsule colique à l'issue de cette évaluation pourrait alors modifier leur périmètre d'activité au profit de celui des gastroentérologues ;
- **enjeux industriels** : l'exploration digestive par capsule ingérée n'est actuellement prise en charge que pour l'examen de l'intestin grêle (≈ 17 000 actes/an d'exploration du grêle pris en charge par l'Assurance maladie selon la SFED) ; la validation de l'intérêt de cette technologie pour l'exploration du côlon pourrait permettre d'en élargir le champ de prise en charge et représente donc un enjeu industriel important.

¹⁰ Champ d'évaluation exclu à la demande de la SFED, après publication par la HAS de son cadrage d'évaluation.

¹¹ Courrier du 24 juillet 2015 adressé par le CNPHGE.

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

Les expressions « *coloscopie initiale incomplète* », « *coloscopie refusée* » et « *coloscopie contre-indiquée* » ont pour atout d'être immédiatement compréhensibles. Cette sémantique a toutefois pour limite de simplifier une réalité médicale complexe car faite d'une multitude d'indications, d'enjeux et de contraintes d'exploration.

La HAS n'a pas identifié de définition consensuelle des principes médicaux justifiant de réitérer l'exploration en cas de coloscopie incomplète et précisant les délais et modalités de cette exploration secondaire. La HAS n'a également pas identifié de définition consensuelle des contre-indications de coloscopie optique, aucune analyse des contre-indications retenues en pratique ne semblant également avoir été conduite en France. Pour finir, la HAS n'a pas identifié d'analyse publiée des pratiques françaises précisant les motivations du refus de coloscopie optique, l'influence éventuelle du contexte d'exploration¹² sur la fréquence de refus ou encore sa fréquence de maintien après une 2^{nde} information. Au final, ces inconnues ne permettent pas d'apprécier si les motifs de refus de coloscopie optique prédominant en pratique pourraient être compatibles avec l'acceptation d'un examen par capsule colique.

Ces éléments montrent que le bienfondé médical de prescription d'une « alternative » à la coloscopie doit être précisé dans de nombreuses circonstances. Cet éclairage est en effet associé à des enjeux de pertinence, d'homogénéité et de sécurité de pratique tout autant que d'information des patients. Cet éclairage ne peut toutefois pas être apporté par l'évaluation spécifique de la capsule colique. Il incombe aux organismes professionnels concernés d'apprécier l'importance à accorder à ces éléments et de définir les modalités les plus adaptées de réponse globale.

Les incertitudes ainsi recensées soulignent que, plus encore qu'une difficulté de hiérarchisation des « alternatives » à la coloscopie optique se pose la question d'une définition explicite du périmètre de recours à une « alternative » dont on souhaite apprécier et garantir la balance bénéfique/risque. Au final, ces incertitudes limitent l'applicabilité de l'avis que peut rendre la HAS au sujet de la capsule colique : l'évaluation d'une technologie de santé ne peut en effet être pertinente que si les critères de décision médicale individuelle sont établis, consensuels et pris en compte.

¹² Diagnostic vs dépistage.

3. Description de la procédure de capsule colique

La capsule colique fait l'objet en date de ce rapport d'un monopole industriel détenu par la société *Given Imaging*[®], acquise durant cette évaluation par *Covidien*[®], elle-même acquise ensuite par la société *Medtronic*[®]. *Given Imaging*[®] a mis sur le marché en 2006 un 1^{er} dispositif dénommé « *Pillcam Colon 1* », remplacé en 2009 par un 2nd dispositif appelé « *Pillcam Colon 2* » (seul dispositif désormais distribué en France). Ces dispositifs à usage unique mesurent 31 mm sur 11 mm. Ils possèdent un dôme optique à chaque extrémité. Ces dômes comportent un capteur photographique *CMOS* et des diodes servant à illuminer la lumière colique. Les deux générations de capsule présentent des différences techniques importantes¹³, concomitantes d'évolutions de l'enregistreur et du logiciel de lecture. La capsule colique de 2^{nde} génération acquiert des images à une fréquence modulée selon sa vitesse de transit. Ces images sont alors transmises par radiofréquence à un faisceau d'antennes adhésives disposées sur l'abdomen du patient (Figure 1). Ces antennes sont reliées à un enregistreur numérique porté durant tout l'examen. Une fois l'enregistrement terminé, les images sont transférées à une station informatique, disposant d'un logiciel spécifique d'analyse.

L'exploration par capsule est systématiquement précédée par une préparation colique qui est en volume plus importante que celle associée à la coloscopie optique. L'objectif de cette préparation est double : prévenir la persistance de résidus fécaux, source d'omission de lésions (lavage/aspiration impossible durant la procédure de capsule) ; assurer la propulsion de la capsule dont la progression dépend entièrement du transit colique (spécificité de cet examen ; objectif motivant la prescription de « boosters »). Cette exigence de préparation accrue est largement reconnue dans la littérature, étant en outre présentée comme une limite potentielle de diffusion en pratique de la capsule colique. Cette préparation associe globalement un régime liquide clair à la prise de laxatifs et à l'absorption répétée de polyéthylène-glycol (PEG) ou de macrogol-acide ascorbique la veille et le matin avant ingestion de la capsule. Cette préparation se poursuit ensuite par l'ingestion durant l'enregistrement et en 1^{ère} intention de une à deux doses de phosphate de sodium (« booster »).

L'ensemble de la procédure d'installation, désinstallation, transfert d'images et lecture durerait en moyenne 2 heures, 45 à 60 minutes étant consacrées à la phase de lecture sur station dédiée. L'autonomie de la capsule colique est prévue pour un examen de 10 heures mais la durée de transit de la capsule excède parfois en pratique cette autonomie, pouvant alors conduire à une exploration colique incomplète.

Un observatoire national de l'endoscopie colique par capsule (ONECC) a été créé fin 2011 sous l'égide de la SFED avec la promotion de l'industriel concerné. L'ONECC précise ainsi qu'en France, 1 273 examens par capsule ont été réalisés au cours des trois dernières années (≈ 405 en 2012, 615 en 2013 et 253 en 2014 ; 124 centres recensés début 2014). Ces examens sont répartis de façon équilibrée entre les contextes de coloscopie incomplète, de coloscopie refusée et de coloscopie contre-indiquée.

La capsule colique a reçu un « marquage CE » dès la 1^{ère} génération de dispositif. Après avoir refusé la capsule de 1^{ère} génération, la *FDA* a autorisé début 2014, la mise sur le marché de la 2^{nde} génération de capsule dans l'indication de coloscopie optique incomplète imputable à une raison technique et non à un défaut de préparation et dans l'unique contexte de recherche d'une lésion néoplasique. En Europe, la capsule colique ne semble prise en charge par un système assurantiel qu'en Allemagne, où sa valorisation serait définie au cas par cas pour des explorations menées durant l'hospitalisation du patient (1 493 € pris en charge selon *Covidien*[®]). Entre 100 et 500 procédures de capsule colique ont été réalisées en 2013 dans chaque pays européen, à l'exception de l'Italie enregistrant un volume plus important (près de 2 000 examens).

¹³ Augmentation de l'angle et de la fréquence de prise de vues.

Figure 1. Synopsis du déroulement d'une exploration par vidéo-capsule colique (avec l'aimable autorisation de Covidien®).

1) Installation



Fixation des électrodes

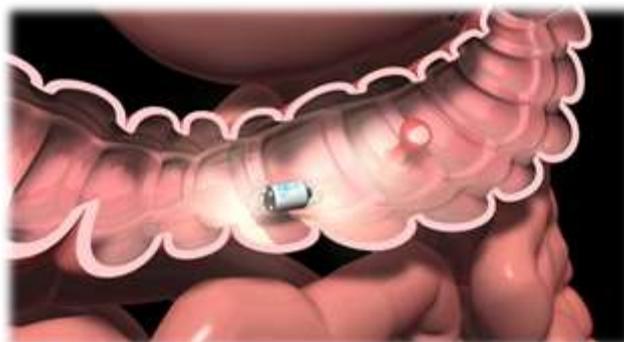


*Ingestion sous contrôle médical ;
enregistreur porté durant tout l'examen*

2) Examen



La vitesse de progression de capsule dépend du péristaltisme du sujet exploré



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

3) Lecture



*Récupération et transfert des données
enregistrées*



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

4. Protocole d'évaluation

4.1 Stratégie de recherche bibliographique

Une recherche systématique a été conduite sur la période¹⁴ du 01/01/2005 au 16/12/2015. La recherche principale s'est intéressée aux publications indexées par *Medline*, *Embase*, la *Cochrane Library* et par le *Center for Reviews and Dissemination databases*. Ces données ont été complétées en consultant de nombreux sites internet d'agences d'évaluation et d'organismes professionnels (n=95), en examinant les références des publications identifiées, en recherchant les résumés indexés¹⁵ sur *Science Direct*, dans les registres du *Current Controlled Trials* et en cherchant les présentations réalisées des 5 dernières années à la *Digestive Disease Week*.

4.2 Questionnements d'évaluation et comparateurs

La HAS a structuré son évaluation autour de quatre questions clés, à savoir (Figure 2) :

1. Quelle est l'utilité clinique de la capsule colique ?
2. Quelles sont ses performances diagnostiques ?
3. Quelle est la sécurité de la procédure de capsule colique ?
4. Des évaluations étrangères ont-elles précisé sa place dans la stratégie d'exploration actuelle ?

Lors de recherche de cancers ou de polypes colorectaux, la capsule doit être comparée à la coloscopie optique (test de référence) et peut être comparée à la coloscopie virtuelle. Lors de recherche de toute pathologie colique non néoplasique, la capsule ne peut être comparée qu'à la coloscopie optique, la coloscopie virtuelle n'étant pas validée dans ce champ de prescription.

4.3 Consultations extérieures

► Parties prenantes

Les conseils professionnels d'hépatogastroentérologie (CNP HGE) et de la radiologie (G4) ont été sollicités en tant que parties prenantes¹⁶ afin de représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. L'industriel en charge de l'unique dispositif de capsule colique distribué en France a également été consulté (*Covidien*[®]) pour préciser le protocole technique fourni en pratique aux professionnels et rapporter toute donnée jugée utile à cette évaluation. Ces consultations ont été conduites en décembre 2014 - janvier 2015 et réitérées en mars-avril 2015 pour le CNP HGE, après avoir analysé les résultats de *Rex et al*¹⁷ publiés après cette 1^{ère} consultation.

► Groupe de lecture

Le HAS a également consulté 4 organismes professionnels afin de s'assurer de la cohérence, de l'objectivité et de la lisibilité de l'évaluation réalisée. Ont été ainsi sollicités la Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD), le CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD), le CNP d'anesthésie-réanimation (CNPAR) et le Collège de la médecine générale (CMG). Le CNP CVD et le CMG n'ont pas apporté de précisions à ce rapport, le CMG jugeant ce sujet non prioritaire pour la médecine générale et le CNP CVD s'estimant non directement concerné par cet acte.

¹⁴ Le début de la période de recherche précède la date de mise sur le marché de la 1^{ère} capsule colique.

¹⁵ Depuis 2013.

¹⁶ Décret n°2013-413, JORF n°0116 du 22 mai 2013.

¹⁷ Résultats acceptés pour publication fin janvier 2015, n=695, *Gastroenterology*.

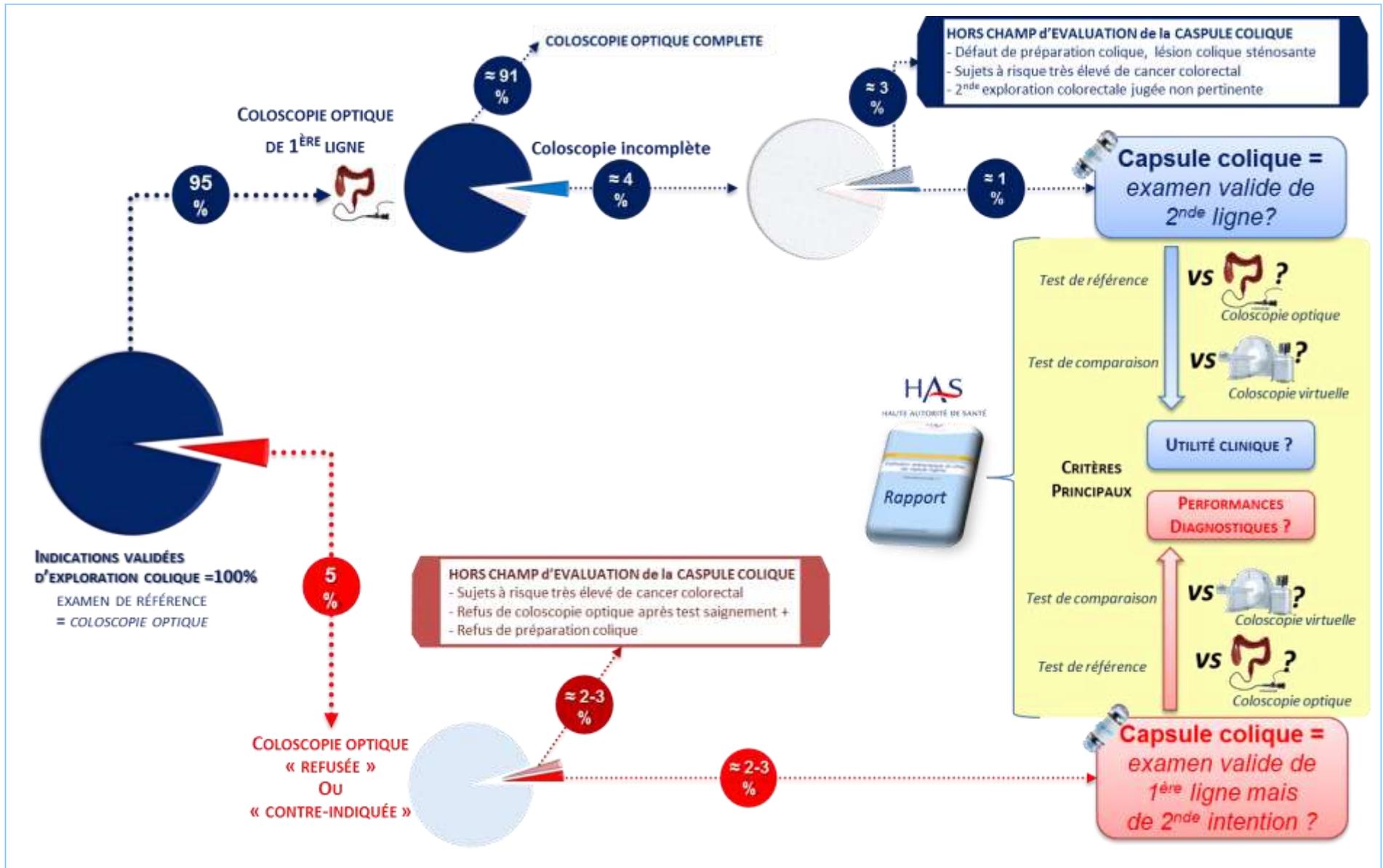
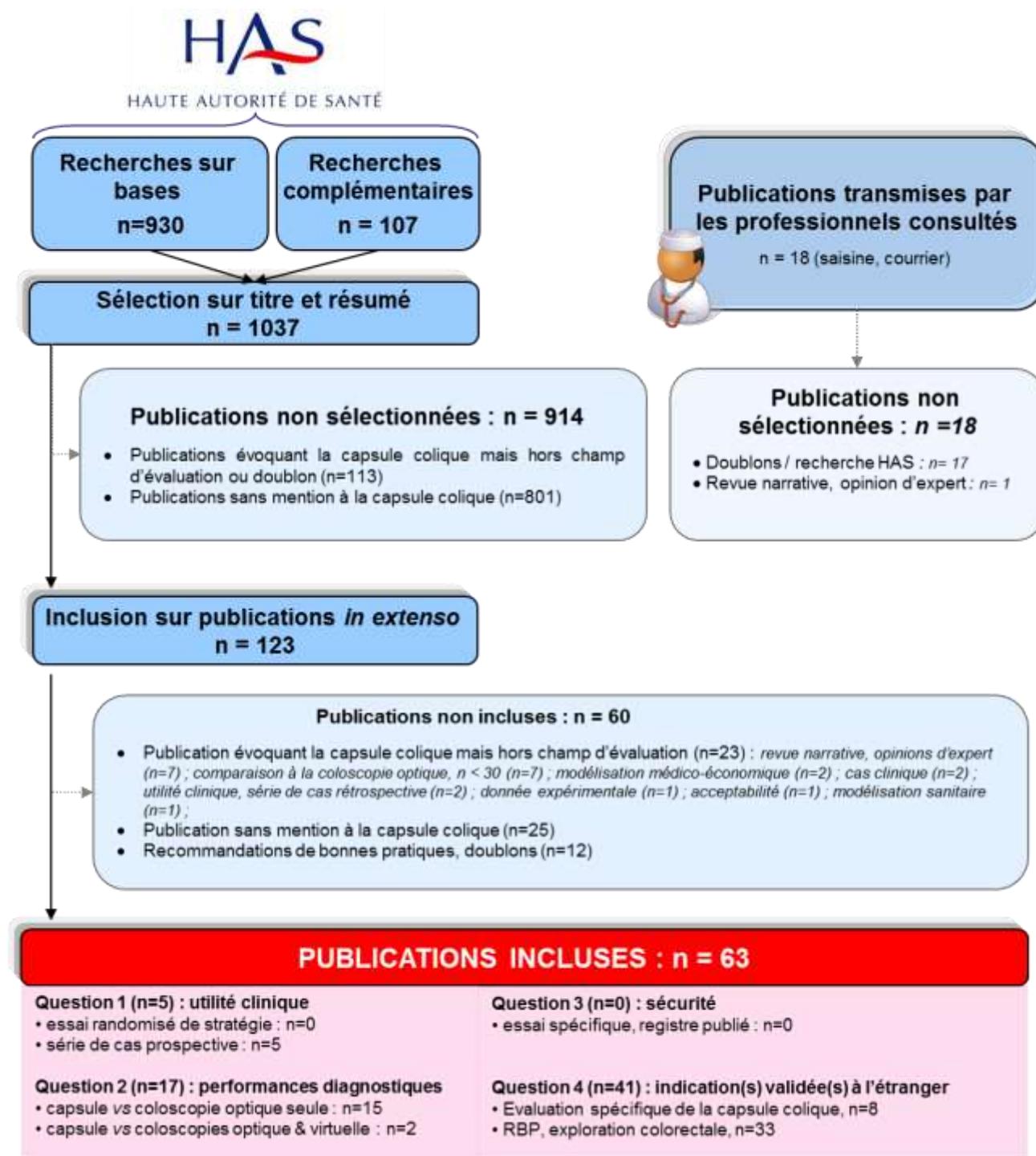


Figure 2. Critères et champs d'évaluation de la capsule colique retenus en réponse à la demande de la SFED.

5. Résultats d'évaluation

5.1 Sélection documentaire

Les résultats de la sélection documentaire associée à ce rapport sont résumés ci-dessous au travers d'un diagramme conforme aux recommandations des consortiums *PRISMA* & *Cochrane*.



« RBP » : recommandations de bonnes pratiques professionnelles

5.2 Question 1 : utilité clinique

5.2.1 Questionnement et critères d'évaluation

Dans un contexte de « coloscopie optique incomplète », les observations de la capsule doivent à elles seules permettre d'adapter la prise en charge médicale du patient concerné (Figure 2). Par essence, la coloscopie, qui a préalablement échoué, ne peut en effet pas la compléter. La capsule colique doit donc être décisionnelle : l'évaluation de son utilité clinique¹⁸ constitue ainsi le champ principal d'évaluation de ce contexte. Pour ce faire, la HAS a recherché toute étude prospective randomisant la stratégie de prise en charge diagnostique et estimant tout impact d'une exploration par capsule sur l'évolution (morbidité, mortalité) et/ou sur la prise en charge (traitement et/ou surveillance) de la pathologie colique objectivée. A défaut, la HAS a recherché toute étude prospective (n>30) ayant défini par protocole leurs modalités d'estimation de l'utilité de la capsule colique.

5.2.2 Principaux faits publiés

L'impact d'un examen par capsule sur l'évolution clinique des pathologies coliques identifiées n'est pas étudié. L'influence de la capsule colique sur la mortalité par cancer colorectal constitue ainsi une inconnue principale.

L'influence d'un examen par capsule sur la mise en œuvre de traitements est la seule à être décrite au travers de cinq séries de cas de faible effectif (n=324 *in toto*) et impliquant pour l'essentiel l'ancienne génération de capsule. Deux des cinq études n'incluent que des sujets ayant fait l'objet d'une coloscopie incomplète préalable, deux autres mélangent les cas de coloscopies incomplètes et refusées et la dernière n'inclut que des sujets sans coloscopie optique préalable. L'amalgame ainsi réalisé de contextes variés d'exploration ne permet pas au final de confronter les résultats publiés à un quelconque référentiel médical pour apprécier si le taux de décisions prises après capsule dans ces études est adéquat. Sous ces réserves, 3 à 6 % des examens par capsule font l'objet dans ces études d'un échec complet, 10 à 21 % sont incomplets, 10 à 15 % des coloscopies optiques préalablement incomplètes ne sont pas pleinement complétées par la capsule (deux études) et 25 à 40 % des sujets font l'objet d'une préparation de capsule jugée inadéquate¹⁹. Les examens par capsule sont minoritairement décisionnels observant que 15 % des sujets en contexte de dépistage ont fait l'objet d'une polypectomie de lésions significatives²⁰, 7 % des sujets explorés pour symptômes coliques ont fait l'objet après capsule d'un traitement en lien avec leur motif initial d'exploration (traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical) et 6 % des sujets symptomatiques ont fait l'objet d'une polypectomie suite à la découverte fortuite de polypes « significatifs » (polypes ≥ 6 mm ou > 3 polypes). Un tiers des sujets serait en outre orienté à l'issue de la capsule vers une modalité complémentaire d'exploration colorectale²¹ et une proportion non négligeable de polypectomies proposées ne serait pas acceptée (25 % en moyenne). Ces diverses estimations sont incertaines²² et ne constituent donc que des observations préliminaires.

5.2.3 Opinions professionnelles exprimées

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

¹⁸ Impact de l'exploration par capsule sur la morbidité/mortalité de la pathologie colique ciblée (utilité clinique directe) ; à défaut, estimation des modifications thérapeutiques ou de surveillance induites par la capsule (utilité clinique indirecte).

¹⁹ Une étude n'identifie que 5 % de préparation inadéquate.

²⁰ Polypes ≥ 6 mm ou > 3 polypes chez un même sujet.

²¹ La coloscopie optique constituait la modalité d'exploration mise en œuvre dans 70 % des cas.

²² Intervalles de confiance larges.

5.3 Question 2 : méta-analyse des performances diagnostiques

5.3.1 Questionnement et critères d'évaluation

En contexte de coloscopie refusée ou contre-indiquée, la capsule colique constitue un examen de tri qui doit identifier les patients porteurs d'au moins une lésion justifiant d'une biopsie/exérèse endoscopique (Figure 2). Dans ces contextes, l'estimation des performances diagnostiques de capsule constitue le critère principal²³ d'évaluation. Il est attendu que la sensibilité de la capsule soit maximale afin de limiter la perte de chance d'un sujet n'ayant pas profité d'une exploration de 1^{ère} ligne par coloscopie optique. Un défaut de spécificité de capsule sera source d'éventuelles endoscopies inutiles à l'origine d'un sur-risque et d'un surcoût de prise en charge. Pour évaluer les performances de la capsule, les essais diagnostiques publiés ont été sélectionnés selon des critères médicaux²⁴, techniques²⁵ et méthodologiques²⁶. Conformément aux recommandations de la collaboration *Cochrane*, ces performances ont été estimées après exclusion des résultats à haut risque de biais²⁷ et par une méta-analyse impliquant un modèle aléatoire bivarié.

5.3.2 Données disponibles

Ce rapport a identifié huit études consacrées aux performances diagnostiques de la capsule de 1^{ère} génération et six consacrées à celles de la 2^{nde} génération (Tableau 1). Près des 2/3 de ces études se définissent comme des études « pilotes » ou de « faisabilité » et la plupart font état d'un soutien financier apporté par *Given Imaging*®. Trois études ressortent de cet ensemble en raison de leur inclusion multicentrique d'un effectif de 300 à 700 sujets : il s'agit des études de Van Gossum *et al* (n=320, *New England Journal of Medicine*, 2009), du PHRC français publié par Sacher-Huvelin *et al* (n=545, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2010) et de l'étude de Rex *et al* (n=695, *Gastroenterology*, 2015). Les 2 premières études ont évalué la capsule de 1^{ère} génération, Rex *et al* celle de 2^{nde} génération.

Dans ces études, les performances de capsule sont exprimées sous forme de sensibilité/spécificité « *per patient*²⁸ » des polypes ≥ 6 mm et de ceux ≥ 10 mm. Contrairement aux apparences données par l'utilisation d'une dénomination commune, ces résultats n'ont pas la même signification médicale d'une étude à l'autre, notamment en termes de proportion de sujets devant être référés en coloscopie optique pour reproduire les résultats d'étude. Cette variabilité tient à deux facteurs principaux qui sont pour l'un, la diversité des méthodes d'estimation de la taille des lésions²⁹ et pour l'autre, l'hétérogénéité des méthodes de validation des observations de capsule par comparaison à celles réalisées par coloscopie optique chez les mêmes sujets. A ce sujet, Rex *et al* se différencient des autres études, en exprimant des sensibilité/spécificité de détection des polypes ≥ 6 mm, sans exiger que la capsule ait effectivement classé la lésion en cause au-dessus de ce seuil décisionnel de référé éventuel en coloscopie optique. Les observations brutes de Rex *et al* ont toutefois été parallèlement analysées par la FDA avec cette exigence et avec l'aval des auteurs et de l'industriel. L'analyse de la FDA est par conséquent celle qui a été prise en compte dans la méta-analyse principale associée à ce rapport.

²³ Critère principal : sensibilité per patient des polypes ≥ 6 mm.

²⁴ Sensibilités/spécificités « *per patient* » exprimées par catégorie de taille (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) d'une cible lésionnelle unique (cancer, lésion plane, polype,... mais hors MICI) et exprimée sans distinction histologique.

²⁵ Génération unique de capsule colique ; préparation colique systématique ; lecteur unique d'examen.

²⁶ Cohorte diagnostique prospective (n>30) comparant systématiquement et en insu la capsule colique à la coloscopie optique ; comparaison 2^{de} et directe à la coloscopie virtuelle souhaitée.

²⁷ Deux études et cinq séries de résultats exclus (*QUADAS 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)*).

²⁸ Un examen par capsule est positif s'il identifie ≥ 1 des lésions objectivées chez le même patient par coloscopie optique.

²⁹ Correction variable des mesures brutes de taille, certaines études augmentant la mesure de capsule de 50 %, quelle que soit la génération de capsule considérée, d'autres études réfutant cette correction.

► Contextes épidémiocliniques

Les 14 études sélectionnées s'appuient sur des effectifs variés (37 à 700 sujets par étude). Elles ont inclus 2 370 sujets, de sexe et d'âge soumis à une forte variabilité inter-étude (18-84 ans ; âge médian par étude : 50-62 ans ; % hommes : 37-83 %). Près de 80 % de cet effectif total répond à un contexte de dépistage³⁰, 10 % répond à une exploration diagnostique et le reste des sujets ne peut pas être rattaché à un contexte précis. Aucun résultat n'est colligé par indication. Les critères d'exclusion utilisés sont multiples et impliquaient l'existence d'une dysphagie, d'une « *insuffisance cardiaque congestive* », d'une « *insuffisance rénale* », d'une obstruction intestinale connue ou suspectée, la présence d'un pacemaker ou d'un « *dispositif électromécanique implanté* » ou enfin l'existence d'une grossesse. La moitié des essais a également exclu les sujets associés à « *un pronostic vital engagé* », une chirurgie « *abdominale* » récente³¹, une allergie ou une contre-indication à l'un des principes actifs de préparation colique. Enfin, un tiers des essais a exclu les sujets jugés à risque accru de rétention de capsule³².

Les lésions rapportées ne correspondent quasi-exclusivement qu'à des polypes, une majorité des sujets explorés étant porteurs d'au moins un polype (médiane d'étude : 57 %). A l'inverse, seuls dix cancers ont été identifiés dans les études impliquant la capsule de 2^{nde} génération, n'autorisant alors aucune estimation des capacités d'identification de ce type de lésion par capsule.

► Succès techniques de capsule colique

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

► Performances diagnostiques « *per patient* » de capsule colique

Les performances de la 1^{ère} génération de capsule sont insuffisantes et incertaines³³ (Tableau 2) : cette génération omet en effet en moyenne 40 % des sujets porteurs d'une lésion ≥ 6 mm. De telles observations ne contribuent pas au final à garantir l'intérêt de la capsule de 2^{nde} génération.

Les performances de la capsule de 2^{nde} génération sont également incertaines (cinq études, 1 071 sujets dont 134 sujets porteurs d'une lésion ≥ 10 mm, Figure 3). La méta-analyse menée par la HAS montre que cette seconde génération omet en moyenne 20 % des sujets porteurs de polypes ≥ 6 mm et une même proportion de ceux présentant un polype ≥ 10 mm (Tableau 2). Elle suspecterait également en moyenne et à tort un polype ≥ 6 mm chez un sujet « sain » sur quatre (défaut de spécificité pouvant motiver à tort une coloscopie optique, Tableau 2). Ces divers taux sont soumis à une variabilité importante et non maîtrisée qui peut conduire en pratique à des omissions plus nombreuses au niveau d'un centre de soins (Figure 3). Les défauts de préparation colique, de transit de capsule et les discordances de mesure de tailles des lésions entre capsule et coloscopie optique sont le plus souvent évoqués pour expliquer ces omissions. Les performances de capsule colique sont également liées à d'autres inconnues principales : les capacités de détection par cet examen des cancers, des polypes < 6 mm et des autres pathologies coliques n'ont en effet pas été évaluées. Cette méconnaissance ne permet donc pas d'apprécier sur un fondement factuel, l'intérêt du recours à la capsule pour le diagnostic de symptômes coliques évoquant un cancer et, plus largement, son intérêt pour le diagnostic de pathologies coliques non cancéreuses. Cette méconnaissance pourrait être en outre limitante en France, aucun consensus professionnel n'ayant jusqu'alors recommandé de ne pas tenir compte des polypes < 6 mm identifiés par une « *alternative* » à la coloscopie optique.

³⁰ Pour l'essentiel, amalgame imprécis de sujets à risques moyen et élevé.

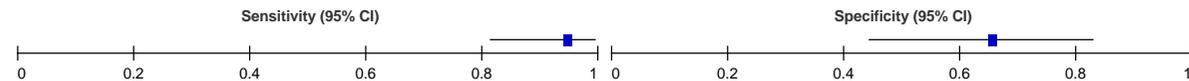
³¹ Intervention de moins de six mois lorsque ce délai était précisé.

³² Maladie de Crohn, tumeur du grêle, ancienne anastomose chirurgicale, prise chronique d'AINS, entérite radio-induite.

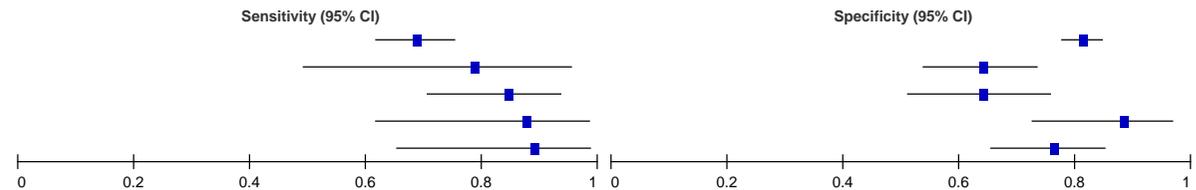
³³ Hétérogénéité majeure des résultats ; méta-analyse impossible pour les lésions ≥ 10 mm.

Pillcam Colon 2[®]**Polypes ≥ 1 mm**

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

**Polypes ≥ 6 mm**

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

**Polypes ≥ 10 mm**

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

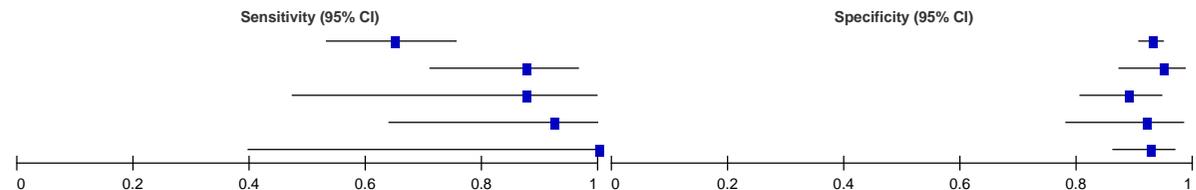


Figure 3. Estimations des performances diagnostiques *per patient* de la 2nde génération de capsule colique (« Pillcam Colon 2 ») exprimées selon la taille de polype considéré (≥ 1 mm ; ≥ 6 mm ; ≥ 10 mm) ; *Review Manager v 5.3*, collaboration *Cochrane*.

Tableau 1. Effectifs inclus dans les études estimant les performances diagnostiques de la capsule colique (* « malades » : sujet porteur d'un polype dont la taille dépasse le seuil considéré).

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

Tableau 2. Méta-analyse des sensibilités/spécificités *per patient* de capsule colique.

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

« - » : méta-analyse non réalisable par manque de données publiées.

► Comparaison à la coloscopie virtuelle

Si la capsule est comparée à la coloscopie optique dans ces 14 études, une seule étude de faible effectif (Rondonotti *et al.*, n=50, 2014) la compare également directement à la coloscopie virtuelle (triple exploration chez un même sujet). Complémentairement et dans un autre type d'étude monocentrique, Spada *et al* (2015) comparent le taux de positivité de capsule à celui de coloscopie virtuelle réalisée auprès des 97 mêmes sujets ayant fait préalablement l'objet d'une coloscopie incomplète (une coloscopie optique ultime n'est réalisée que chez 26 sujets suspectés par capsule et/ou coloscopie virtuelle d'être porteurs d'au moins un polype ≥ 6 mm). Les auteurs de ces deux publications estiment au final qu'il est nécessaire de conduire d'autres études plus larges pour pouvoir comparer définitivement l'intérêt diagnostique de la capsule colique à celui de la coloscopie virtuelle. La méthode statistique particulière utilisée par Spada *et al* se révèle en outre invalide, selon les auteurs de cette méthode et ce par manque de sujets malades (analyse détaillée dans l'argumentaire d'évaluation).

5.4 Question 3 : sécurité de procédure

5.4.1 Questionnement et critères d'évaluation

Les préoccupations de sécurité sont au cœur des motivations du recours à la capsule colique dans les contextes de coloscopie refusée ou « contre-indiquée ». Dans la littérature générale, les effets indésirables de la capsule sont imputés à la phase de préparation exigée par cet examen et à son risque spécifique de rétention. Ces effets indésirables n'étant pas liés à la génération de capsule³⁴ et l'objectif de cette évaluation étant d'estimer aussi précisément que possible leur fréquence de survenue, il a été décidé pour ce champ spécifique de ne pas distinguer la génération de capsule. Ont été alors recherchées en priorité les études ayant défini par protocole leurs modalités de suivi et d'analyse de la sécurité de capsule colique. A défaut, la sécurité de capsule est appréciée à partir des observations issues des cohortes diagnostiques sélectionnées.

5.4.2 Faits publiés

La sécurité de la capsule colique ne fait l'objet d'aucune donnée publiée de surveillance spécifique. Il n'existe notamment aucune publication émanant d'un registre dédié. A défaut, la sécurité de capsule ne peut être évaluée qu'à partir de données recueillies de façon inconstante et hétérogène dans les études d'efficacité analysées dans ce rapport. Les estimations ainsi obtenues sont préliminaires et n'ont qu'une portée descriptive. Elles sont en effet soumises à de nombreux facteurs de sous-estimation du risque encouru en pratique : surveillance non prévue au protocole ou non détaillée par près des ¾ des études recensées ; seuil inconstant de notification des effets indésirables ; effectifs d'étude le plus souvent faibles ($n < 100$) et par conséquent inadaptés à la mise en évidence d'événements indésirables rares mais graves ; cancers colorectaux plus rares dans les études que dans les contextes potentiels de prescription de la capsule en pratique ; méthode même de recherche clinique ayant fréquemment conduit à une extraction endoscopique des capsules ingérées biaisant ainsi l'estimation de leur taux de rétention spontanée ; exclusion des populations à risque. Des études spécifiques restent par conséquent requises et pourraient modifier les observations préliminaires synthétisées ci-après.

Dans les études d'efficacité analysées, près de 10 % des procédures de capsule colique recensées ont été associées à la survenue d'un événement indésirable, ce taux variant fortement d'une étude à l'autre (0-50 % ; 20 études, $n = 2\,799$). Ces événements seraient pour l'essentiel imputables à la préparation colique et auraient été résolus en 48 heures. Il s'agissait, par ordre décroissant de fréquence, de la survenue de nausées, de douleurs abdominales, de vomissements, de céphalées ou encore de vertiges. Aucune donnée de surveillance hydro-électrolytique n'est rapportée. A côté de ces événements aux conséquences semble-t-il limitées, le PHRC français mentionne la survenue d'un décès par insuffisance cardiaque, imputée à la préparation colique. Le taux de létalité brute associée à la procédure de capsule colique peut être alors estimé à 0,4 ‰ (0,009-2 ‰), ce qui se révèle être le double du taux associé à la coloscopie optique. La rétention est définie comme un blocage digestif symptomatique ou non de la capsule colique (SFED) durant plus de deux semaines (*Given Imaging®*). Cette rétention survient sur sténose tumorale, anastomotique ou inflammatoire et constitue la complication spécifique et potentiellement grave imputable au dispositif de capsule ingéré. Cette rétention peut en effet être à l'origine d'un syndrome occlusif et exiger une extraction endoscopique ou chirurgicale. Dans ce rapport, le taux global de rétention de capsule colique ne peut pas être défini à partir des études d'efficacité publiées, ce pour deux raisons principales : d'une part, 1,6 % des procédures initiées ont été exclues en raison d'un « blocage » prolongé de capsule survenant entre l'estomac et le cæcum, le devenir de ces capsules n'étant pas précisé ; d'autre part, 40 % des capsules non expulsées avant coloscopie dans ces études ont fait l'objet d'une extraction endoscopique. A défaut, la seule appréciation disponible est celle précisée de façon générale par l'industriel, qui estime le taux global de rétention à « moins de 2 % », soulignant que ce taux varie selon le

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

contexte d'exploration (augmentation en contexte néoplasique notamment). Cette estimation globale repose toutefois sur l'expérience acquise avec la capsule du grêle et sa transposition à la capsule colique est soumise à diverses réserves ne permettant pas de prédire la réalité du taux de rétention avec le dispositif colique (type et prévalence distincts de lésions sténosantes ; longueur 20 % supérieure de la capsule colique). A titre exploratoire, le taux de rétention de capsule colique nécessitant un traitement peut être estimé à 2,1 ‰ dans les études d'efficacité recensées (IC 95 % : 0,8-5 ‰ ; traitement chirurgical dans 50-66 % des cas). Cette estimation est comparable au taux de perforation associée à la coloscopie optique voire dépasse l'estimation haute émise par l'Assurance maladie (cf. p4). **Au final, l'invasivité relative de la capsule colique par comparaison à la coloscopie optique se révèle complexe à qualifier et quantifier. Les données actuellement disponibles ne corroborent en particulier pas la perception de moindre invasivité associée à la capsule colique dans la littérature générale.**

Les exigences accrues de préparation associée à la capsule colique place cette étape au cœur des enjeux de sécurité associés à cet examen. Le recours au phosphate de sodium est présenté par la SFED et l'ESGE comme le standard de pratique de capsule colique. Ces organismes professionnels ont toutefois rappelé que l'ANSM et la FDA ont émis, depuis 2006, plusieurs alertes de pharmacovigilance concernant le phosphate de sodium. Son adjonction à la procédure de capsule colique vaut alors à cet examen la reconnaissance de contre-indications complémentaires qui sont selon l'ESGE toutes celles du phosphate de sodium, quelle que soit la posologie d'administration utilisée, considérant en outre que les principaux effets indésirables associés à la préparation colique seraient imputables au phosphate de sodium (principales contre-indications présentées p21). Cette exigence spécifique de recours au phosphate de sodium pour la capsule colique soulève au final de nombreux questionnements portant sur le profil des sujets pour qui une telle prescription est acceptable sur le plan sécuritaire. Les restrictions de prescription imputables à ce principe actif supplémentaire font en effet de la capsule colique une alternative non apte à prendre en charge les sujets insuffisants cardiaques pour qui la coloscopie optique aurait été jugée « contre-indiquée » en raison des risques anesthésiques encourus. La capsule colique apparaît ainsi comme une alternative partielle à la coloscopie optique. L'étude de PHRC publiée en 2010 concluait en outre que les études futures devaient porter une attention toute particulière à la préparation colique pour la rendre compatible avec une utilisation en pratique courante. Il convient de souligner que ces évolutions ne semblent pas survenues, le protocole proposé actuellement sur avis d'experts étant le même que celui utilisé dans ce PHRC.

5.4.3 Données de pratique et opinions professionnelles

L'observatoire français (ONECC) précise n'avoir enregistré aucune complication parmi les 1 273 examens de capsule colique réalisés en France depuis 2011, conduisant le CNP HGE à considérer la procédure de capsule colique comme sûre. L'industriel concerné précise par ailleurs n'avoir connaissance que d'un signalement d'effet indésirable, la nature de ce signalement n'étant pas décrite. La FCVD considère par ailleurs que le type de préparation colique associée à la capsule colique pourrait induire un risque de complication si une chirurgie colique devait être envisagée dans un bref délai après cet examen de capsule.

5.5 Question 4 : évaluations conduites à l'étranger

5.5.1 Questionnement et critères d'évaluation

Ce rapport doit établir si des recommandations de bonnes pratiques (RBP) ou des rapports d'évaluation de technologie de santé (HTA) ont argumenté à l'étranger une éventuelle place pour la capsule colique au sein de la stratégie globale d'exploration colorectale. Ont été ainsi recherchés tous les documents³⁵ de ce type publiés depuis 2008³⁶ (n=41).

5.5.2 Données disponibles

► Evaluations spécifiques de la capsule colique

Ce rapport a identifié huit revues systématiques d'institutions d'évaluation³⁷ (n=5) ou d'organismes professionnels³⁸ (n=3) spécifiquement consacrées à la capsule colique. La quasi-totalité d'entre elles (7/8) considèrent que la capsule est en cours de développement et ne recommandent par conséquent pas son utilisation. La dernière évaluation publiée en date de ce rapport émane d'une agence de l'une des provinces du Canada (OTHAC, mai 2015). Cette évaluation se prononce contre la prise en charge par la collectivité de la capsule colique, justifiant son refus par le manque de données validant l'utilisation de la capsule colique dans le dépistage de sujets à risque moyen, l'absence de preuve de la supériorité de la capsule par rapport à la coloscopie virtuelle, son surcoût et l'existence d'autres alternatives disponibles d'exploration colorectale.

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

³⁵ Contextes exclus, conformément à la demande d'évaluation formulée par la SFED : surveillance et diagnostic des sujets présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale ; dépistage des sujets à très haut risque de cancer colorectal ; test de 1^{ère} ligne de dépistage des sujets à risque moyen de cancer colorectal.

³⁶ La mise sur le marché de la capsule colique est récente. De ce fait, les recommandations de bonnes pratiques publiées avant 2008 ne peuvent pas avoir tenu compte de la capsule. Elles n'ont donc pas été recherchées.

³⁷ Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (ACMTS, 2007) ; ministère de la santé de l'Ontario (OTHAC, 2009 & 2015) ; *CIGNA* (2014) ; *AETNA* (2014).

³⁸ *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE, 2008 & 2013) ; *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (*ESGE*, 2012).

► Recommandations de bonnes pratiques consacrées à l'exploration colorectale

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

Dépistage des sujets à risque moyen

Sur les 16 RBP identifiées, huit émanent d'organismes professionnels³⁹ et huit sont issues d'agences d'évaluation⁴⁰. Parmi ces 16 RBP, 11 n'évoquent pas la capsule colique. Quatre RBP⁴¹ mentionnent la capsule colique, considérant cette technique comme étant en cours de développement et ne recommandant pas son utilisation. La 16^{ème} RBP, publiée par l'*Asia Pacific Working group on Colorectal Cancer*, est ainsi la seule à suggérer avec réserve un éventuel recours à la capsule en cas de coloscopie incomplète, soulignant toutefois que « *le rôle de la capsule colique n'est pas établi dans le dépistage du cancer colorectal* ». Cette publication présente des limites déontologiques principales, du fait d'un financement reçu par *Given Imaging*[®] et en raison d'un lien d'intérêt direct de deux auteurs avec ce même industriel.

Dépistage des sujets à risque élevé

Sur les neuf RBP étrangères identifiées, quatre émanent d'organismes professionnels⁴² et cinq sont issues d'agences d'évaluation⁴³. Parmi ces neuf RBP, huit n'évoquent pas la capsule colique et la dernière⁴⁴ émet le même avis que celui émis fin 2013 par la HAS, à savoir que le rôle de la capsule colique dans le dépistage des sujets à risque élevé n'est pas établi.

Diagnostic et prise en charge du cancer colorectal

Parmi les 11 RBP identifiées, trois émanent d'organismes professionnels⁴⁵ et huit sont issues d'agences d'évaluation⁴⁶. Dix d'entre elles n'évoquent pas la capsule colique et la dernière émise par le *SIGN*⁴⁷ stipule qu'il n'existe pas suffisamment de données pour en préciser le rôle dans le diagnostic du cancer colorectal.

	<p>Ce rapport n'a identifié aucune RBP indépendante préconisant le recours à capsule colique dans l'un des contextes d'exploration colorectale. Deux RBP, ne répondant pas aux contraintes déontologiques s'appliquant à la HAS car liées à l'industriel, suggèrent la possibilité de recourir à la capsule colique dans des cas particuliers et en 3^{ème} intention, c'est-à-dire à défaut de coloscopie optique ou de coloscopie virtuelle (<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>).</p>
--	--

³⁹ *European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2013) ; *British Society of Gastroenterology* (BSG, 2010) ; *American Cancer Society* et *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (2008, 2012) ; *American College of Physicians* (ACP, 2012) ; *American College of Radiology* (ACR, 2013) ; *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG, 2010) ; *Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* (2014) ; *Korean Society of Gastroenterology* (KSG, 2012).

⁴⁰ *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 2012) ; *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI, 2012) ; *AHRQ* (2010) ; ministère de la santé d'une province du Canada (BCMA, 2013) ; *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI, 2012) ; *US Preventive Services Task Force* (USPSTF, 2008) ; *NCCN* (2010) ; agence d'évaluation canadienne (TOP, 2013).

⁴¹ ESMO, 2013 ; CAG, 2010 ; IARC, 2012 ; LBI, 2012.

⁴² *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE, 2013) ; *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (2012) ; *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2013) ; *British Society of Gastroenterology* (BSG, 2010).

⁴³ *NICE* (2011) ; ministère de la santé de deux provinces du Canada (2012 & 2013), d'Australie (2011) et de Nouvelle-Zélande (2011).

⁴⁴ Evaluation émise par le ministère de la santé d'Australie (2011).

⁴⁵ *American College of Radiology* (ACR, 2011), *European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2009 et 2013).

⁴⁶ *SIGN* (2011), *KCE* (KCE, 2014), *NICE* (2011), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2013 et 2014), ministère de la santé d'une province du Canada (Ontario, deux RBP émises en 2011) et de Nouvelle-Zélande (2011).

⁴⁷ SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

5.6 Conditions de réalisation

► Modalités de mise en œuvre et de préparation colique

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

La procédure de capsule colique est systématiquement associée à une préparation colique dont l'importance et l'intensité supérieure⁴⁸ à celle associée à la coloscopie optique sont reconnues dans la littérature et par les organismes professionnels français et étrangers. La SFED a souligné le manque d'études comparant spécifiquement l'impact des variations de protocole de préparation avant capsule. Le protocole utilisé dans les études et préconisé en 1^{er} lieu par la SFED et par l'ESGE suggère la prescription écrite et orale d'une diète liquide claire la veille de l'examen, la prescription de 4 L de PEG divisés en deux prises la veille et le jour d'examen et la prescription en 1^{ère} intention de « boosters » de phosphate de sodium durant l'examen. Le CNP HGE précise que ce type de boosters est le plus souvent contre-indiqué en contexte de coloscopie contre-indiquée en raison d'un risque anesthésique jugé « élevé ». Seuls des boosters de PEG pourraient être prescrits mais seraient associés à un taux accru d'échec partiel d'exploration par capsule. Compte tenu du temps d'examen et d'interprétation d'une exploration par capsule, le CNP HGE précise qu'une préparation colique doit être le plus souvent réitérée en totalité lorsqu'une coloscopie optique doit compléter une exploration préalable par capsule colique (contextes de coloscopie refusée ou contre-indiquée représentant les 2/3 de l'activité de capsule observée en France).

► Contre-indications de la procédure de capsule colique

Les contre-indications de capsule colique sont nombreuses et formulées de façon générale par l'industriel concerné, par les sociétés française et européenne d'endoscopie digestive (SFED & ESGE), par le CNP HGE et par les RCP⁴⁹ des principes actifs de la préparation associée à cet examen. De façon non exhaustive, les principales contre-indications ainsi identifiées sont :

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

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

⁴⁸ L'impossibilité de lavage, aspiration durant l'examen par capsule contraint à accroître l'importance de la préparation.

⁴⁹ RCP : résumé des caractéristiques du produit.

► Prérequis concernant l'opérateur de la capsule colique

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

► Implications pour la recherche clinique

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

- la réalisation en externe des examens par capsule colique modifie-t-elle le taux de succès technique ? Les publications réalisées semblent minoritairement avoir eu recours à une procédure en externe (tous les sujets explorés dans le PHRC publié ont été hospitalisés) ;
- quelles modalités précises de lecture d'examens par capsule doivent être utilisées en pratique (double ou triple lecture, vitesse de défilement, influence du mode de lecture utilisé...) ?
- une correction systématique doit-elle ou non être appliquée aux mesures de lésions obtenues à partir des examens par capsule colique ?
- quelle expérience minimale l'opérateur de capsule colique doit-il avoir avec cet examen pour pouvoir les interpréter seul ?

Deux questionnements médicaux semblent en outre devoir être précisés :

- quel algorithme les études cliniques doivent-elles utiliser pour comparer les lésions suspectées par capsule colique à celles identifiées par la coloscopie optique de validation ?
- quelle est l'acceptabilité de la capsule colique en pratique ?

6. Conclusions

6.1 Principaux faits publiés et opinions professionnelles objectivées

6.1.1 Observations générales

La littérature analysée et les professionnels interrogés soulignent que la coloscopie optique reste l'examen de référence et de 1^{ère} intention dans la plupart des contextes d'exploration colorectale.

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

- La population cible de la capsule colique est importante (le CNPHGE l'estime à 20 000 actes par an).
- Les limites de la coloscopie optique sont établies⁵⁰ mais ont une amplitude limitée⁵¹ ; par ailleurs, l'utilité clinique de la coloscopie optique, décrite en 1^{er} lieu au travers d'une réduction de la mortalité par cancer colorectal, fait l'objet d'études de forts effectifs et de suivis au long cours (> 450 000 sujets ; 12-30 ans de suivi).
- La littérature analysée et les observations de pratique française se concentrent sur les capacités d'identification des polypes colorectaux par capsule colique ; l'intérêt de la capsule colique ne peut donc être évalué que dans ce contexte, pour lequel il n'est pas fait état d'un besoin médical non couvert en pratiques françaises ; diverses alternatives à la coloscopie optique sont en effet validées depuis 2004 en France et font l'objet d'une accumulation de connaissances de pratique et d'études à l'origine de consensus professionnels répétés, français et internationaux (coloscopie virtuelle, coloscanner à l'eau, rectosigmoïdoscopie,...).

► Atouts distinctifs de la capsule colique

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

► Inconvénients distinctifs de la capsule colique

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

⁵⁰ Omission de lésions, caractère incomplet, complications,...

⁵¹ Performances diagnostiques imparfaites mais élevées, complications graves exceptionnelles,...

- La quantité d'images analysables à l'issue d'un examen dépend entièrement du transit colique de la capsule ; il existe à ce sujet une forte variabilité interindividuelle de réponse à des protocoles de préparation superposables (durée variable d'enregistrement colique, % examen incomplet) ; il s'agit là d'une susceptibilité technique spécifique de la capsule (≠ coloscopies optique et virtuelle).
- L'aspiration et le lavage colique ne sont pas possibles durant l'examen par capsule, rendant cet examen plus susceptible à la qualité de préparation (≠ coloscopie optique ; = coloscopie virtuelle) ; en France, 27 % des explorations par capsule sont associées à une préparation inadéquate.
- La capsule colique est associée à des taux élevés d'échecs techniques (échecs, 5 % ; examens incomplets, 15-20 % ; ≠ coloscopie virtuelle).
- Une biopsie endoscopique secondaire est nécessaire en cas de lésion cible suspectée par capsule colique (≠ coloscopie optique ; = coloscopie virtuelle) ; cette nécessité augmente les risques et les coûts de prise en charge (double exploration colorectale réalisée *in fine*).
- La capsule colique pourrait être liée à plusieurs facteurs de complexification de prise en charge : nombreuses contre-indications, pour certaines spécifiques ; surveillance renforcée en ambulatoire imposée dans près de 1/3 des cas par la préparation colique accrue associée (contexte de contre-indication de coloscopie optique) ; prescription du ressort du gastro-entérologue ; durée d'examen plus longue (8-10 h, ≠ coloscopies optique et virtuelle) ; durée d'interprétation également augmentée (45-60 minutes, ≠ coloscopies optique et virtuelle) ; au final, augmentation globale du temps soignant exigé (≈ 2 heures selon la SFED) ; contrainte de réitérer dans au moins les 2/3 des cas la totalité de la préparation en cas de coloscopie optique nécessaire (≠ coloscopie virtuelle).
- La localisation des lésions est perçue comme complexe⁵² et moins précise qu'en coloscopie virtuelle ; cette limite pourrait expliquer que la quasi-totalité des études n'ont pas validé les capacités de localisation des lésions suspectées par capsule colique (≠ coloscopie virtuelle).
- La capsule colique ne permet pas d'exploration extra-digestive concomitante (≠ coloscopie virtuelle) ; en 2010, la HAS a estimé que 5-35 % des examens de coloscopie virtuelle rapportaient ce type d'observation (cancers extra-coliques : 1,7 %) ; l'impact de ces observations sur la prise en charge des sujets n'avait toutefois pas pu être formalisé.

► Incertitudes associées à la capsule colique

- Les consultations professionnelles conduites par la HAS ont constaté l'existence de divergences d'opinion concernant la légitimité médico-économique d'intégration de la capsule colique dans les stratégies actuelles d'exploration colorectale ; cette situation diffère du consensus que la HAS avait objectivé en 2010 lors de son évaluation de la coloscopie virtuelle :
 - le CNP HGE positionne la capsule colique de deux façons dans la stratégie d'exploration colorectale ; lors d'exploration motivée pour « anémie ferriprive, rectorragies, douleurs abdominales, dépistage », en contexte de coloscopie incomplète ou contre-indiquée et en cas de recherche d'un cancer colorectal ou d'un polype supra centimétrique, le CNP HGE considère que le choix entre la capsule colique et la coloscopie virtuelle doit être orienté par la disponibilité de chaque examen et par la préférence du patient ; pour les autres motifs d'exploration ou globalement, en contexte de refus de coloscopie optique, le CNP HGE considère que la capsule colique constitue une alternative de 1^{ère} intention en l'absence de contre-indication spécifique ;
 - le Conseil professionnel de la radiologie française (G4) considère que la capsule colique n'est pas actuellement validée et présente de nombreuses limites d'utilisation (préparation accrue, contre-indications spécifiques, taux d'échec élevé, divergence de mesure de taille des lésions, surcoût « important ») ; le G4 considère qu'il est actuellement nécessaire de mettre en œuvre des études comparatives multicentriques plus larges intégrant une dimension médico-économique pour évaluer l'intérêt de la capsule colique ;
 - les indications envisagées par la SFED pour la capsule colique n'apparaissent pas explicites à la fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) ; la FCVD s'interroge sur la pertinence de la prescription d'une exploration par capsule colique en cas de refus de coloscopie optique se révélant *in fine* nécessaire en cas d'échec de capsule ou de résultat positif ou suspect.

⁵² Observation émise par la SFED dans sa demande d'évaluation.

- La capsule de 2^{ème} génération *Pillcam Colon 2*[®], seul dispositif désormais distribué en France, fait l'objet d'un nombre limité d'études diagnostiques (cinq études, 1 071 sujets, 134 sujets porteurs d'une lésion supra centimétrique) ; en moyenne, cet examen conduirait à omettre 20 % des sujets porteurs d'un polype ≥ 6 mm et 20 % de ceux porteurs d'un polype ≥ 10 mm ; 25 % des sujets sains seraient en moyenne adressés à tort en coloscopie optique si un seuil de « ≥ 6 mm » est utilisé en pratique ; ces estimations sont associées à une hétérogénéité importante et inexplicée qui peut être à l'origine de performances variables en pratique.
- Les capacités de détection des polypes < 6 mm ne sont pas estimées pour la capsule colique de 2nde génération (\neq coloscopie virtuelle) ; il n'existe pas en France et en date de ce rapport de consensus professionnel affirmant la possibilité de ne pas tenir compte de ce type de lésion.
- Les capacités de détection des cancers par capsule colique ne sont pas connues, par manque de cas objectivés (dix cancers recensés avec la capsule de 2nde génération ; un cancer sur quatre omis dans l'étude de Rex *et al.* ; \neq coloscopie virtuelle).
- Les capacités de visualisation directe de la muqueuse colorectale pourraient permettre à la capsule une meilleure identification des lésions planes que pour la coloscopie virtuelle ; les observations tout récemment publiées à ce sujet sont toutefois préliminaires et contradictoires (Spada *et al.*, 2015 ; Rex *et al.*, 2015).
- La sécurité de capsule colique fait l'objet d'appréciations préliminaires exposées à un risque de sous-estimation ; les données recensées font état de complications graves dont la fréquence est rare et incertaine ; ces complications sont en premier lieu le fait de la préparation colique (léthalité : 0,4 ‰ ; IC 95 % : 0,009-2 ‰) et en moindre mesure le fait du dispositif (rétention nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique : 2,1 ‰ (IC 95 % : 0,8-5 ‰)) ; ces observations ne corroborent pas la moindre invasivité attribuée à la capsule colique (léthalité superposable à celle de la coloscopie optique évaluée plus largement en contexte diagnostique et thérapeutique) ; ces observations sont également moins nombreuses que pour la coloscopie virtuelle ($\approx 2\ 500$ vs $> 100\ 000$ sujets).
- Les études rapportent une observance inconstante de la polypectomie préconisée à l'issue d'une exploration par capsule colique (25-30 % des polypectomies proposées non réalisées en moyenne).
- L'acceptabilité de la capsule colique n'est pas établie, en particulier en cas de refus de coloscopie optique et en pratiques françaises.

► Comparaison à la coloscopie virtuelle

- Le positionnement de la capsule colique impose de la comparer à la coloscopie virtuelle, qui est déjà validée en France comme à l'étranger comme principale alternative à la coloscopie optique ; les données de comparaison directe publiées sont toutefois limitées à deux études de faible effectif, ne permettant pas de conclusion définitive, selon les conclusions mêmes des auteurs ; le CNP HGE souligne en outre qu'il n'existe pas d'étude spécifique comparant la capsule colique à la coloscopie virtuelle en contexte de coloscopie refusée ou contre-indiquée.
- En cette absence, les comparaisons indirectes et globales que la HAS peut réaliser à titre exploratoire ne paraissent pas favorables à la capsule (Tableau 3) ; les taux d'échecs partiels ou complets, la proportion de résultats faux positifs et d'effets indésirables de gravité variable pourraient être en effet plus fréquents après capsule colique ; si ces éléments n'octroient aucune conclusion définitive, ils renforcent la nécessité d'études comparatives directes et spécifiques ; cette appréciation est également celle de l'ESGE.

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

- Le dépistage organisé des sujets à risque moyen a évolué en 2015 avec le remplacement du test de 1^{ère} ligne Hemoccult[®] par un test immunologique (*OC Sensor*[®]).
- Une redéfinition du niveau de risque élevé de cancer colorectal est envisagée par les professionnels.

Tableau 3. Estimations moyennes d'efficacité/sécurité établies par ce rapport et par celui consacré en 2010 à la coloscopie virtuelle.

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

« nr » : non renseigné / « * » : estimations émanant de l'étude comparative directe identifiée par ce rapport (Rondonotti *et al.*, 2014) / « SIGGAR Trial » (Halligan *et al.*, 2013) / « ESGE 2015 » (Spada *et al.*, 2015) / « HAS 2016 » : désigne les estimations présentées dans ce rapport / « HAS 2010 » : rapport antérieur de la HAS consacré à la coloscopie virtuelle.

6.1.2 Observations spécifiques du contexte d'exploration

► Dépistage du cancer colorectal

- Les professionnels consultés considèrent que la capsule colique ne répond pas aux exigences d'un test de 1^{ère} ligne du dépistage organisé des sujets à risque moyen de cancer colorectal, un surcoût étant notamment unanimement associé à cette modalité d'exploration.
- Les contextes de refus et de contre-indications de coloscopie optique chez un sujet à risque moyen présentant un test de saignement occulte positif constituent une part mineure d'activité de coloscopie en France⁵³ ; les nombreuses contre-indications spécifiques de la capsule (en partie communes à celles pouvant conduire à discuter la balance bénéfique/risque d'une coloscopie optique réalisée sous anesthésie générale), les méconnaissances entourant ces contextes (causes de refus ?), les directives en vigueur de dépistage (exclusion des sujets refusant explicitement la coloscopie optique, cette clause ayant conduit la HAS à ne pas valider la coloscopie virtuelle dans ce contexte), les interrogations concernant la sécurité de capsule, la comparaison indirecte exploratoire à la coloscopie virtuelle non favorable (Tableau 3), les inconnues de performances diagnostiques (capacité inconnue d'identification par capsule colique des cancers colorectaux et des polypes < 6 mm) sont source d'incertitudes importantes.
- Fin 2013, la HAS a considéré, en accord avec le CNP HGE, qu'il n'existait pas suffisamment de données pour recommander le recours à la capsule colique dans le cadre du dépistage de sujets à risque élevé⁵⁴ ; l'actualisation permise par ce rapport n'a identifié aucune nouvelle étude clinique portant spécifiquement sur ce sujet ; la SFED a considéré en outre dans sa demande, que la surveillance des sujets présentant des formes évoluées de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ne constituait pas une indication de capsule colique.
- Les spécificités lésionnelles et de prise en charge des sujets à risques très élevé de cancer colorectal ne sont pas considérées comme favorables à leur dépistage par capsule colique, ces sujets particuliers étant exclus des publications identifiées.

► Diagnostic de pathologies coliques

- Ce rapport n'a identifié aucune estimation⁵⁵ des capacités d'identification par capsule colique de lésions autres que les polypes colorectaux, l'ESGE ayant émis la même observation ; les capacités d'identification des cancers colorectaux par la capsule de 2^{nde} génération sont en particulier inconnues ; la HAS ne peut donc pas s'appuyer sur des faits validés pour évaluer l'intérêt de la capsule en contexte d'exploration de symptômes évoquant en 1^{er} lieu un cancer colorectal.
- A la demande de la SFED, la HAS n'a pas évalué l'intérêt de la capsule dans la prise en charge diagnostique des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).
- Les sujets explorés pour cause d'hémorragie basse ne sont que ponctuellement inclus dans les études (≈ 3 %) et ils ne font l'objet d'aucun résultat spécifique ; il n'est donc pas possible de répondre à la demande expresse de la SFED qui souhaitait que soit précisé l'intérêt de la capsule colique en contexte d'hémorragie digestive basse aiguë, abondante et inexplicquée.
- La HAS n'a pas identifié de recommandations de bonnes pratiques (RBP) indépendantes ayant préconisé un recours éventuel à la capsule colique dans ce contexte de diagnostic de symptômes coliques ; les RBP en vigueur d'agences comme le NICE, le SIGN ou encore le KCE soit ne l'évoquent pas, soit n'y sont pas favorables.

⁵³ L'InVS précise qu'en 2013, 1,2 % des sujets ayant un test *Hemoccult*[®] positif ont réalisé une exploration colique autre que la coloscopie optique ; l'activité de coloscopie optique consacrée au dépistage des sujets à risque moyen représenterait 4-5 % de l'activité globale observée en France.

⁵⁴ Surveillance post-polypectomie.

⁵⁵ Cette absence s'explique en 1^{er} lieu par le recrutement réalisé par les études publiées : les sujets inclus pour explorer des symptômes coliques ne sont que minoritaires (≈ 10 %) et ont été amalgamés dans ces études avec des sujets explorés à des fins de dépistage de lésions cancéreuses.

6.2 Balance bénéfique/risque

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

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

Sous ces réserves et à titre exploratoire, la HAS peut analyser plusieurs autres lectures moins conservatrices des résultats actuellement disponibles, afin d'apprécier la stabilité des conclusions pouvant en être tirées. Une **première lecture** possible peut mettre en balance le taux de cancers objectifs par capsule en pratiques françaises (0,5-6,8 ‰, soit 3 cancers pour 1 273 examens réalisés) avec le taux de létalité estimée de façon non conservatrice à partir des études d'efficacité publiées (0,009-2 ‰) ou avec le taux d'événement indésirable grave mais rare pouvant être estimé à partir des données de pratiques françaises (0-2,4 ‰). Une **seconde lecture** possible des données disponibles peut conduire à confronter les bénéfices estimés en termes de cancers détectés et prévenus (1,3 à 13,8 ‰ en associant les bornes des intervalles de confiance correspondants) et les risques estimés en termes de décès et de rétentions nécessitant un traitement chirurgical ou endoscopique (0,8-7 ‰ en associant également les bornes des intervalles de confiance correspondants). Quelle que soit la lecture privilégiée, il convient ainsi d'observer, que le bénéfice potentiel principal de capsule colique pourrait excéder les risques associés à cette modalité d'exploration. La large superposition des intervalles de confiance ne permet toutefois pas d'émettre de conclusions définitives à ce stade de développement de cette technique.

Il n'existe enfin pas de comparaison directe et concluante des balances bénéfique/risque de capsule colique et de coloscopie virtuelle. A défaut, la comparaison exploratoire indirecte pouvant être réalisée à chaque étage (bénéfices, risques) pourrait être défavorable à la capsule colique. Aucun décès n'est en particulier attribué à la coloscopie virtuelle, avec une expérience sécuritaire supérieure en termes d'effectifs surveillés (Tableau 3).

Les données préliminaires disponibles en date de ce rapport, qu'elle qu'en soit la lecture, ne démontrent pas l'existence d'une balance bénéfique/risque favorable de la capsule colique. Les bénéfices en termes de cancers détectés se révèlent rares en pratiques françaises de capsule colique (2,4 cancers détectés pour 1 000 examens par capsule réalisés). Les risques de décès, non par le dispositif lui-même mais par la préparation spécifique qui lui est associée, sont exceptionnels mais non nuls, cette observation illustrant au final les risques prévus par les RCP des principes actifs spécifiquement associés à la préparation de capsule colique. L'étroitesse des bénéfices fait au final écho à celle des risques encourus. Il s'agit là d'un point de complexité spécifique à cette évaluation. Cette spécificité contextuelle exige alors la conduite d'études complémentaires sur des effectifs importants pour lever l'incertitude constatée à ce stade de développement de la capsule colique.

7. Conclusion générale

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

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

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

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	février 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluer l'utilité clinique, les performances diagnostiques et la sécurité de la capsule colique afin de définir sa place éventuelle au sein de stratégie globale d'exploration colorectale
Professionnels concernés	Gastro-entérologues, radiologues, médecins généralistes, anesthésistes, chirurgiens viscéraux.
Demandeur	Société française d'endoscopie digestive (SFED)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<u>Coordination</u> : Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP sous la responsabilité de Michèle MORIN-SURROCA (chef de service) et Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service). <u>Secrétariat</u> : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	<ul style="list-style-type: none"> - Conseil national professionnel d'hépto-gastro-entérologie (CNP HGE) - Conseil national professionnel de la radiologie française (G4) - Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) - Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD) - Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR) - Collège de la médecine générale (CMG) - Société Covidien®
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFÈVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service Cf. p12.
Auteurs de l'argumentaire	Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP ; la méta-analyse, présentée dans ce rapport, a été réalisée en collaboration avec Michel CUCHERAT (Service de biostatistique et de pharmacologie clinique - Faculté de médecine Laennec - Lyon).
Validation	Collège de la HAS : février 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, rapport d'évaluation technologique, décision HAS (février 2016), avis HAS (février 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr