

La vidéo-capsule endoscopique : état de l'art

M. DELVAUX, I. FASSLER, G. GAY
CHU de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy (France)

Endoscopic video-capsule : State of the Art

RÉSUMÉ

L'intestin grêle reste, pour reprendre les expressions des auteurs américains, « la dernière frontière » [1], « le bout du tunnel » [2], du gastroentérologue. En effet, les différents moyens de l'explorer sont difficiles à mettre en œuvre pour plusieurs motifs : a) fragilité du matériel comme la sonde d'entérocopie [3]; b) morbidité non négligeable comme l'entérocopie chirurgicale [4], c) caractère incomplet de l'examen parce que limité aux premières anses jéjunales comme l'entérocopie par voie haute ou aux dernières anses iléales pour l'iléoscopie rétrograde au cours d'une coloscopie [5]; d) évaluation insuffisante de l'entérocopie par double ballon [6]. C'est dans ce contexte qu'est commercialisée la vidéo-capsule endoscopique (VCE) (Given Imaging LTD Yoqneam Israël) fruit du travail initial de 2 ingénieurs israéliens : Iddan et Meron [7]. Elle est actuellement mise à notre disposition ainsi que la station de traitement de l'image par la Firme Given Imaging® (Gastrointestinal Vidéoendoscopy). Son utilisation clinique est approuvée par la FDA depuis août 2001, le marquage CE est obtenu depuis mai 2002.

Nous vous proposons d'en rappeler les principes, d'exposer les développements technologiques disponibles, le déroulement de l'examen et de préciser les indications évaluées, en cours d'évaluation et les conditions de sécurité qui doivent l'accompagner, enfin les perspectives futures.

SUMMARY

The endoscopic examination of the small bowel remains nowadays the « ultimate frontier » or the « black box » in gastroenterology, as stated by American authors [1, 2]. The various techniques allowing the examination of the small bowel are indeed difficult to undertake for various reasons: a) fragility of the device, as for probe enteroscopy [3], b) significant morbidity related to the procedure, as for per-operative enteroscopy [4], c) limited extent of the examination to the proximal jejunal loops for push-enteroscopy and to the distal ileum for retrograde ileoscopy [5], d) too preliminary experience with double balloon total enteroscopy [6]. Therefore, the release of the endoscopic video-capsule (VCE) (Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel) has been regarded as a significant advance. The VCE was developed by two Israeli engineers: Iddan et Meron [7] and is now available in France. Its clinical use was approved by FDA in August 2001 and it was CE labelled in May 2002.

The aim of this review is to describe the principle and the possible technological advances of VCE, how the procedure is performed and define the indications, either validated or under evaluation. We shall end with some safety considerations and future developments.

PRINCIPE (Fig. 1A, 1B)

Présentée pour la première fois au Congrès de la Société Américaine de Gastro-entérologie en mai 2000 [7], la VCE est un cylindre de 11 mm de diamètre sur 26 mm de long, d'un poids de 3,7 g. Elle se propulse passivement à travers l'intestin grêle par la gravité et le péristaltisme intestinal. Le temps de transit gastrique mesuré chez les volontaires est de 63 mn (10-319 mn) et 294 mn pour l'intestin grêle (70-322 mn). La capsule est construite dans un matériau compatible résistant à l'action des enzymes digestifs. Elle comporte deux dômes. L'intestin est illuminé à travers le dôme optique par des LEDs (Light Emitting Diode). Les images acquises sont focalisées sur une caméra CMOS (Complementary Metal Oxide Silicone, 65 000 pixels). Ce système capte l'image, la transforme en un signal électronique qui nécessite moins d'énergie que le CCD

présent dans les vidéo-endoscopes ou les caméras digitales et opère dans de faibles conditions de luminosité. Le système ASIC (Application Specific Integrated Circuit) est l'intégrateur et transmetteur vidéo, il est situé dans le dôme arrière.

Le champ de vision obtenu avec la capsule est de 140°. Elle émet une lumière blanche. Une fois avalée par le patient, la VCE transmet 2 images par seconde en capteur jusqu'à l'expiration des batteries pendant en moyenne 9 heures. Lestée, elle garde une orientation longitudinale sur environ 80 % de son trajet intestinal; elle est éliminée par les voies naturelles. Le dispositif est complété par un ensemble de capteurs qui, placés sur la peau du malade au contact de l'abdomen, recueillent le signal émis par la capsule. Celui-ci est transmis à un enregistreur de haute fréquence sur bande, contenu dans un boîtier, puis transféré à une station de travail.

Tirés à part : Pr Michel DELVAUX, Service de Médecine Interne J, CHU de Brabois, Tour Drouet, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex (France).

Mots-clés : endoscopie, vidéo-capsule.

Key-words : endoscopy, video-capsule.

DÉROULEMENT DE L'EXAMEN (Fig. 1C)

Le patient est à jeun 12 heures avant le début de l'examen, puis ingère la capsule. Des électrodes sont placées sur l'abdomen. Un boîtier d'enregistrement de 305 gb alimenté par batteries au nickel de 1,2 volt pour le stockage des images est attaché à la ceinture. Le malade peut se déplacer de façon autonome. La prise de boisson est autorisée une heure après l'ingestion, il peut manger 4 heures après. Pendant la procédure d'enregistrement, le patient doit noter les éventuels symptômes abdominaux qu'il pourrait présenter, de même qu'il doit s'assurer régulièrement du bon fonctionnement du système par l'observation du clignotement intermittent qui signale la bonne réception des images. Après 9 heures d'enregistrement, le système d'antenne et l'enregistreur sont déconnectés. Le contenu est transféré à la station de travail. La capsule est expulsée par les voies naturelles généralement en 24-48 heures. Le transfert des images enregistrées à la station prend environ 2 à 3 heures. Les images peuvent être vues par le médecin selon un rythme de 1 à 25 par seconde. Il est possible d'obtenir des « vidéo-clips » incorporant des segments de 50 images avant et après avoir identifié la lésion grêle, elles peuvent être annotées, stockées. L'interprétation de la totalité des images obtenues pendant l'examen est de l'ordre de 30 à 40 mn.

De façon à obtenir un examen de qualité de l'intestin grêle et du côlon droit, il est nécessaire, à la différence de ce qui était préconisé au début de son utilisation, de mettre en œuvre une préparation : 2 l de PEG le soir de l'examen et 2 l de PEG 2 à 3 h avant l'ingestion de la capsule. Un consensus se dégage pour préconiser une préparation d'au moins 2 l de PEG [8]. L'utilisation d'un prokinétique, l'Erythromycine 250 mg per os avant chaque repas, n'est recommandée qu'en cas de gastroparésie ou dans les situations cliniques où l'on peut suspecter un retard à la vidange gastrique [9]. Ce que l'on perd en simplicité d'utilisation est gagné par la possibilité d'obtenir un meilleur examen de l'intestin grêle dans sa partie distale lorsqu'il est propre, avec parfois la chance d'examiner le côlon droit.

La lecture des images enregistrées peut se faire à différentes vitesses de lecture avec des arrêts et des retours en arrière, si nécessaire sur 1, 2, voire 4 écrans sur un même plan. Cette lecture est du domaine du gastroentérologue, plus spécifiquement intéressé à l'endoscopie. En effet, cette interprétation n'est pas transférable à des non médecins comme suggéré au début [10].

QUE PENSER DES AMÉLIORATIONS TECHNIQUES RÉCENTES ?

Le système de localisation

Théoriquement, il est possible de localiser la ou les lésions retrouvées pendant l'examen à partir de la position de la capsule par rapport aux antennes de

surface. Cette localisation est grossière ; en fait, on se base sur l'aspect endoscopique de la muqueuse, différent au niveau du jéjunum et de l'iléon.

Le système de détection des signes rouges

La station de travail dispose d'une détection automatique de la présence de sang dans l'intestin grêle qui permet l'identification des sites hémorragiques dans un processus de lecture rapide. Cependant, la sensibilité reste médiocre, inférieure à 50 % [11]. Cette détection rapide de la présence de sang bien sûr n'indique pas obligatoirement la lésion responsable du saignement, elle ne dispense pas bien sûr de la lecture de la totalité de la bande d'enregistrement.

QU'EN EST-IL DE LA SÉCURITÉ D'UTILISATION

L'utilisation de la VCE chez l'homme a été au préalable validée par des expérimentations chez l'animal. Aucun problème n'a été signalé même en cas de rétention prolongée [12]. En revanche, le risque de blocage par une sténose digestive est réel, en particulier dans la maladie de Crohn. Pour résoudre ce problème, le constructeur propose l'utilisation d'une capsule Patency M2A. Il s'agit d'une capsule de « calibre » repérable par un élément métallique qui peut être signalé à un détecteur de métaux. Elle se délite après contact prolongé avec les sécrétions digestives à partir de la quarantième heure lorsqu'elle est bloquée. Détruite, elle est ensuite expulsée dans les selles. Son efficacité pour détecter les sténoses est en cours d'évaluation [13]. Dans l'immédiat, rappelons que ni le transit du grêle, ni l'entéro-scanner, ni l'entéro-IRM ne détectent la totalité des sténoses asymptomatiques. Aussi est-il nécessaire avant de mettre en œuvre un examen par vidéo-capsule de s'enquérir des antécédents du patient : intervention chirurgicale, prise d'AINS, réalisation de traitement radiothérapique. Dans tous les cas, le risque de blocage doit être clairement indiqué au malade de même que doit lui être soulignée l'éventualité de retirer une capsule bloquée par voie endoscopique ou par voie chirurgicale. Le pace-maker ne constitue pas une contre-indication. Enfin, l'utilisation de la VCE est possible chez l'enfant à partir de 9 ans. En dessous de cet âge si l'examen est nécessaire, il est possible de fixer un panier à l'extrémité distale d'un endoscope pour placer la capsule au niveau de l'estomac ou du duodénum [14].

DANS QUELLES INDICATIONS ?

Les indications de la vidéo-capsule endoscopique concernent la pathologie de l'intestin grêle. Il faut souligner la difficulté d'apprécier les résultats obtenus par la VCE dans la mesure où il n'y a pas de méthode de référence pour l'exploration de l'intestin grêle avec laquelle on puisse la comparer en dehors de l'entéroscopie per-opératoire.

Les indications validées

Les saignements chroniques digestifs obscurs

Le saignement digestif obscur se définit comme un saignement digestif isolé, ou des saignements digestifs répétés sous forme de méléna et/ou de rectorragies ou encore par la présence de sang dans les selles accompagnée ou non d'un déficit chronique en fer. Les patients porteurs d'un saignement digestif chronique obscur ont subi par convention une œsogastro-duodénoscopie et une iléocoloscopie totale qui se sont révélées négatives [15].

De multiples études ont prouvé l'efficacité de la capsule dans le diagnostic étiologique de ces saignements digestifs chroniques obscurs avec un champ diagnostique de 55 à 81 %. Dans les études prospectives comparatives [16-18] contre la vidéo-entéroscopie poussée, la vidéocapsule est constamment supérieure dans la détection des lésions responsables du saignement, en particulier chez les patients dont le saignement était extériorisé. Dans une étude multi-centrique où les lésions retrouvées à la vidéo-capsule avaient été systématiquement détectées par deux opérateurs indépendants et où les enregistrements avaient été relus par un panel d'experts, il était observé que la vidéo-capsule retrouvait toutes les lésions à haut potentiel de saignement hémorragique non seulement au niveau du jéjunum mais aussi au niveau de l'iléon [16]. Les études sur le devenir à un an des patients porteurs de saignement digestif chronique obscur, explorés par la VCE permettent de dire que la vidéo-capsule a une valeur prédictive de 94,5 % et une valeur prédictive négative de 100 % puisqu'aucun des patients qui présentaient un examen normal de l'intestin grêle lors de la mise en place initiale de la vidéo-capsule, ne montrait de lésion intestinale à 12 mois [19].

D'autre part, la valeur prédictive positive de la VCE était de 86,9 % pour les patients qui présentaient une hémorragie extériorisée et 69,2 % pour ceux qui présentaient un saignement digestif chronique obscur non extériorisé avec ou sans anémie ferriprive. L'intérêt d'une approche intégrée dans cette situation de saignement digestif obscur était démontré par une étude italienne [20] qui soulignait la nécessité d'un examen par la VCE le plus précocement possible par rapport à l'épisode hémorragique. Ainsi le diagnostic était porté chez 24 des 26 patients présentant une hémorragie extériorisée (OGD et coloscopie négatives) et examinés moins de 10 jours après l'épisode hémorragique, alors que mise en œuvre plus tardivement, par exemple 6 mois après l'épisode hémorragique, le diagnostic n'était obtenu que chez un seul des 26 patients.

Grossièrement, les lésions les plus fréquentes mises en évidence chez ces patients étaient par ordre décroissant : les malformations artérioveineuses (angiomes) (Fig. 2), les ulcérations secondaires aux AINS (Fig. 3) et les tumeurs (Fig. 4A, 4B, 5, 6) en sachant que ces dernières étaient plus fréquentes que ne le laissent supposer les études reposant sur les examens radiologiques morphologiques habituels soit 7,8 % dans notre série contre 4 % dans les séries historiques [21].

En conclusion, chez les patients qui présentent un saignement digestif chronique obscur non suspects de sténose intestinale il est possible de modifier l'algorithme traditionnel d'exploration en plaçant la VCE en 2^e ligne d'investigation avant la vidéo-entéroscopie poussée. Le schéma n° 1 illustre l'algorithme. La VCE est l'examen clé qui définit la place des autres procédures diagnostiques et thérapeutiques.

Surveillance des malades porteurs d'une polypose héréditaire familiale (Fig. 6)

L'utilisation de la capsule dans la polypose adénomateuse familiale (PAF), dans le syndrome de Peutz-Jeghers et dans la polypose juvénile est actuellement acceptée [22]. On sera cependant prudent en ce qui concerne la surveillance des patients porteurs de PAF dans la mesure où la progression de la capsule peut être ralentie en raison des interventions antérieures. Un protocole français est actuellement en cours pour valider l'utilisation de la VCE dans la recherche des lésions tumorales intestinales chez des patients issus de famille présentant des cancers héréditaires (Lynch syndrome) [22].

Evaluation des effets délétères des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Fig. 3)

Plusieurs études ont montré l'existence de lésions intestinales chez des patients traités par AINS qu'ils présentent ou non des lésions gastriques. Les ulcères, les érosions sont les plus fréquemment retrouvées. Cependant, des études prospectives sont nécessaires pour prouver la responsabilité de ces lésions minimes dans les effets délétères constatés lors de l'utilisation de ces AINS car elles sont également détectées chez 22 % des sujets volontaires sains participant au groupe contrôle [23].

Le problème de la maladie de Crohn (Fig. 7)

La maladie de Crohn, même si elle intéresse fréquemment plusieurs segments de l'intestin grêle, est diagnostiquée au décours de l'iléo-colonoscopie pendant l'examen du côlon. Malgré l'introduction de l'entéro-scanner et de l'entéro-IRM, encore en évaluation, le transit du grêle avec entéroclyse reste l'examen conventionnel radiologique le plus fréquemment utilisé pour le diagnostic des localisations intestinales grêles de la maladie de Crohn. Plusieurs études comparatives ont évalué les champs diagnostiques respectifs de la vidéo-capsule et des différentes modalités d'investigations radiologiques préconisées dans cette affection [24-27]. Tout indique que la VCE détecte plus de lésions intestinales chez les patients porteurs de maladie de Crohn. Les lésions le plus souvent mises en évidence sont muqueuses : érosions, lésions purpuriques, ulcérations, lésions aphtoïdes, sténose... qui ne sont pas habituellement retrouvées par les examens morphologiques tels que la tomographie, l'IRM, l'entéro-IRM et l'entéro-TDM qui apportent surtout des renseignements sur l'épaisseur de la paroi intestinale et l'environnement de l'intestin grêle : modifications du mésentère, sclérolipomatose...

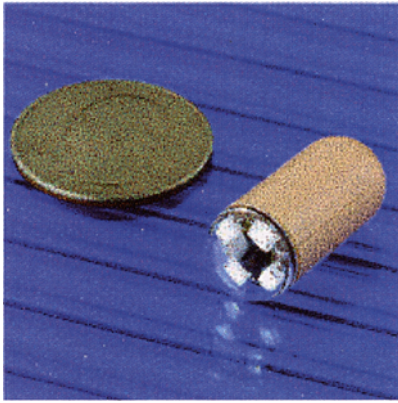


Figure 1A
Vue externe de la capsule M2A.
External view of the video-capsule.

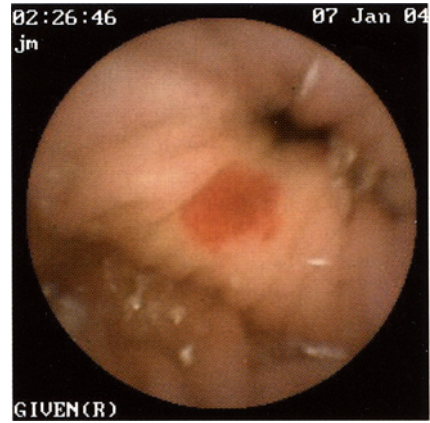


Figure 2
Malformation artério-veineuse (angiome).
Arterio-venous malformation (angioma).

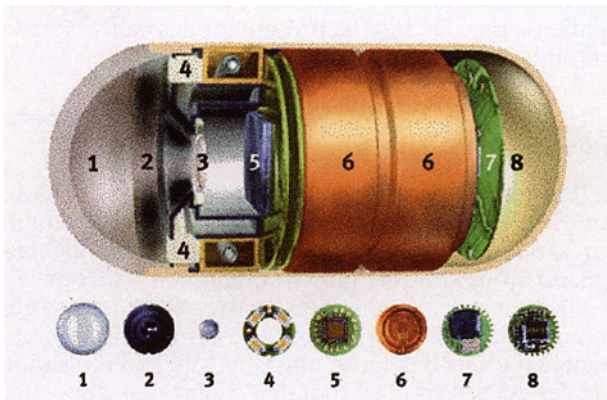


Figure 1B
Vue intérieure de la capsule M2A, montrant de gauche à droite le dôme optique avec le système de capture des images et les diodes lumineuses, les batteries et le système de transmission à haute fréquence.
Internal view of the M2A capsule, showing from left to right the system capturing the images and the lightening diodes, the batteries and the high frequency transducer.



Figure 3
Ulcère jéjunal dû aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
NSAIDs-related jejunal ulcer.

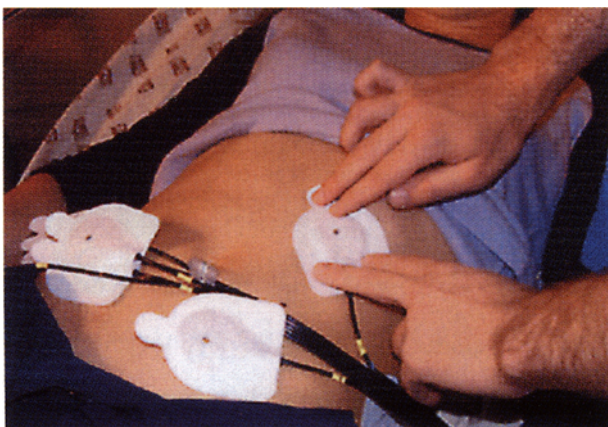


Figure 1C
Pose des électrodes de réception sur la peau de l'abdomen du patient.
Skin electrodes on the abdominal wall for reception of the images.

Cependant, ces résultats doivent être tempérés pour plusieurs raisons : 1) la comparaison dans la majorité des études est faite avec le transit du grêle avec ou sans entéroclyse dont nous avons vu qu'il n'était pas l'examen le plus sensible ; 2) les patients inclus dans ces études présentent des situations cliniques différentes les uns des autres ; 3) le devenir à long terme des patients chez lesquels la vidéo-capsule a montré des lésions susceptibles d'être en relation avec une maladie de Crohn n'est pas toujours analysé de façon satisfaisante ; 4) beaucoup de ces études incluent un petit nombre de patients et enfin, il n'apparaît pas clairement que le diagnostic de maladie de Crohn ait été confirmé par des biopsies. De plus, il n'est pas démontré que la découverte de ces lésions intestinales par la vidéo-capsule modifie la prise en charge thérapeutique des patients qui ont d'autres localisations de la maladie en particulier au niveau colique.

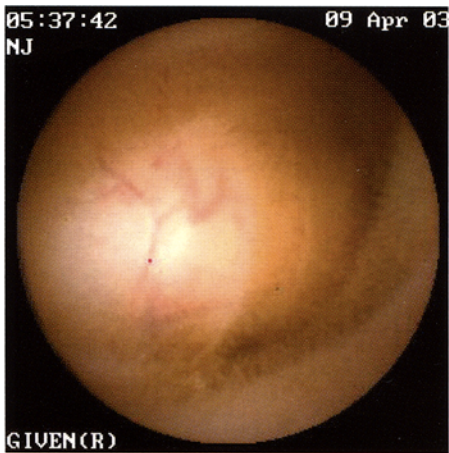


Figure 4A

Gastrointestinal stromal tumour (GIST). Tumeur d'origine stromale. Vue endoscopique montrant une tumeur développée dans la sous-muqueuse de l'iléon.
Gastrointestinal stromal tumour (GIST). Endoscopic view showing a submucosal tumour.

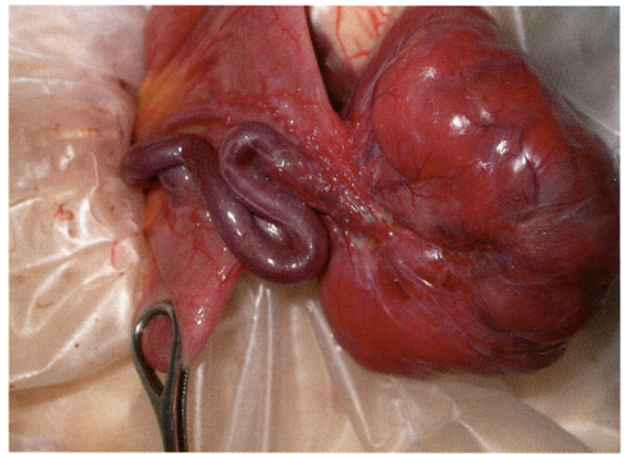


Figure 4B

Pièce opératoire montrant la tumeur, richement vascularisée (veine hypertrophiée).
Surgical specimen, showing a tumour with a large blood supply (enlarged vein).

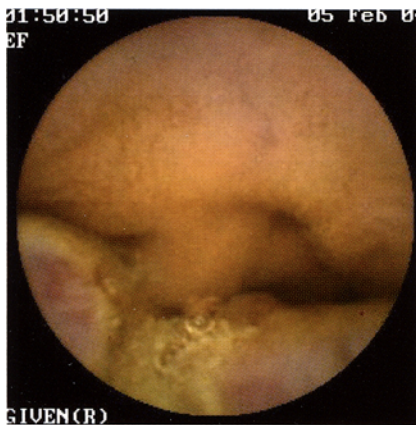


Figure 5

Métastase jéjunale d'un cancer du rein.
Jejunal metastasis of a cancer of the kidney.

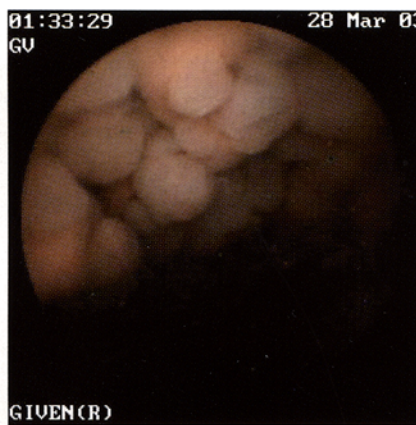


Figure 6

Polypes jéjunaux chez un patient avec polypose adénomateuse familiale.
Jejunal polyps in a patient with familial adenomatous polyposis.

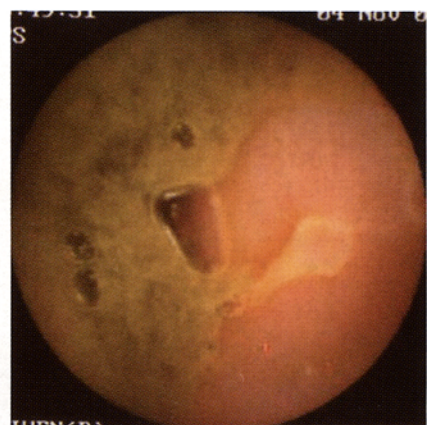


Figure 7

Ulcère chez un patient avec maladie de Crohn.
Ulcer in a patient with Crohn's disease.

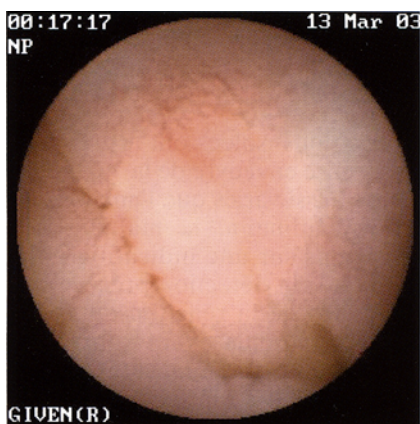


Figure 8

Aspect typique de maladie coeliaque avec un épaississement des plis muqueux qui montrent des encoches et une disparition du relief des villosités.
Typical aspect of a coeliac disease, with enlarged and scalloped mucosal folds while the villi have disappeared.

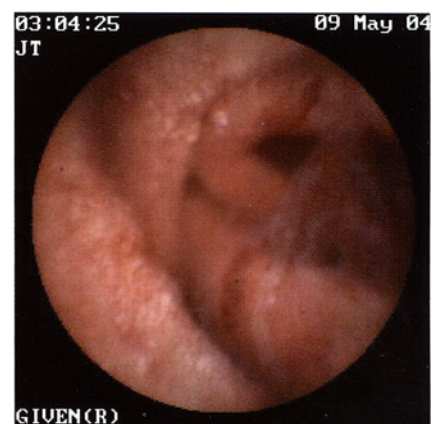


Figure 9

Exemple de maladie de Whipple avec un aspect épais, oedématié des plis muqueux, avec des suffusions hémorragiques et des érosions superficielles. Les villosités sont oedématisées et épaissies.
Example of a Whipple's disease. Mucosal folds are enlarged and edematous, with bleeding areas and mucosal erosions. Villi appear edematous and swollen.

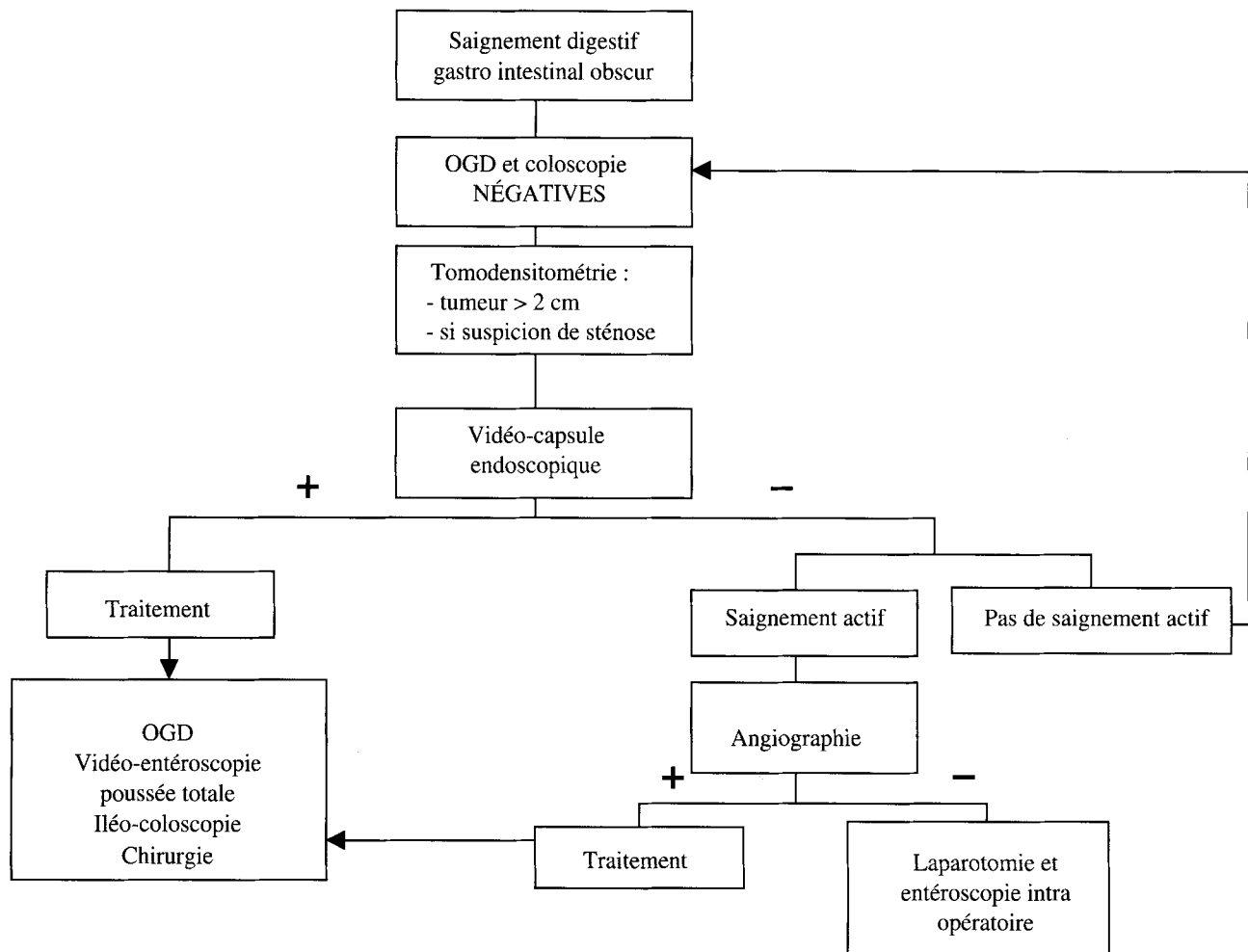


Schéma n° 1

Algorithme proposé chez les patients présentant un saignement digestif chronique obscur.

Des conclusions pratiques cependant peuvent déjà être formulées :

- La VCE n'a pas sa place chez un malade ayant une maladie de Crohn authentifiée par les examens cliniques radiologiques et/ou endoscopiques.

- La VCE sera utile devant une suspicion clinique ou biologique de maladie de Crohn ou de récurrence si le bilan radio-endoscopique est normal, pour rechercher des lésions intestinales.

- La VCE sera également utile chez des patients porteurs de colite inclassée à la recherche de lésions intestinales.

- Chez un patient dont la maladie est déjà connue, la réelle signification clinique de la découverte de ces lésions intestinales et leur influence sur la prise en charge des patients à long terme sont en cours d'évaluation par des études multicentriques européennes.

La maladie cœliaque (Fig. 8)

Dans la présentation classique de la maladie, la vidéo-capsule n'est pas utile. Par contre, son utilisation est en évaluation chez les patients âgés présentant des symptômes atypiques ou porteurs d'une anémie chronique avec déficit en fer, chez les enfants

appartenant à un groupe familial exposé. L'exploration endoscopique pourra être ensuite proposée de manière plus convaincante. Des travaux sont en cours pour préciser sa place dans la maladie cœliaque réfractaire, pour rechercher des lésions de jéjunite ulcéreuse dont on sait qu'elles peuvent accompagner ou précéder un lymphome T [28].

Autres maladies intestinales

Des observations isolées ont attiré l'attention sur l'intérêt de la mise en œuvre de la VCE dans des états pathologiques aussi variés que l'amylose digestive, la maladie de Waldmann, la maladie de Whipple (Fig. 9). Insistons sur une indication nouvelle, très utile en clinique : la détection précoce des localisations intestinales de la réaction du greffon contre l'hôte chez les patients ayant subi une greffe de moelle. L'examen est de réalisation facile chez ces patients souvent en situation précaire et permet d'adapter rapidement le traitement à visée digestive dans les délais les plus brefs [29].

La VCE dans les autres segments du tube digestif

Lors de la mise en place de la VCE pour explorer l'intestin grêle, en cas de saignement digestif obscur, la

capsule peut trouver les sources du saignement au niveau de l'estomac chez 15 % d'entre eux. En cas de saignement actif, si la VCE détecte du sang rouge au niveau du caecum alors que l'analyse de l'intestin grêle est négative, la répétition de l'endoscopie colique permettra de retrouver des lésions de type ulcère de Dieulafoy, ou des malformations artério-veineuses [30]. Une présentation récente [31] a montré la possibilité de réaliser des examens œsophagiens avec une VCE à double tête objectivant des lésions peptiques telles que des lésions d'œsophagite et d'endobrachyoesophage.

La VCE en pédiatrie

La VCE est bien tolérée chez l'enfant âgé de plus de 9 ans. Bien sûr, elle est préférée par ces jeunes patients aux autres techniques d'exploration de l'intestin grêle puisque non invasive et pouvant être réalisée en ambulatoire. Il n'est pas nécessaire chez l'enfant de réaliser de préparation intestinale préalablement à l'ingestion de la capsule. En dessous de 9 ans, il faut s'assurer de la capacité à avaler la capsule par l'enfant par l'ingestion préalable de friandises de même volume et consistance que la capsule [32]. En cas de difficulté, il est possible d'introduire la capsule par voie endoscopique dans le duodénum.

Les principales indications retenues sont les saignements digestifs chroniques obscurs [32] avec les mêmes résultats que chez l'adulte. Plusieurs études font référence à la maladie de Crohn chez des patients suspects de la maladie adressés pour anémie, syndrome inflammatoire avec des investigations radiologiques négatives. Pour l'une [33], la VCE retrouvait 12 patients sur un collectif de 26 avec des signes d'atteinte de l'intestin grêle compatibles avec le diagnostic de maladie de Crohn. Chez les autres, le diagnostic pouvait être récusé. Ces études suscitent les mêmes remarques que chez les patients adultes.

CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Des études économiques préliminaires ont essayé d'évaluer le bénéfice à utiliser la VCE en particulier dans le diagnostic des saignements digestifs obscurs chroniques. A partir des études réalisées en Suisse, France, Angleterre, Etats-Unis et Grande Bretagne, il est possible de démontrer que la VCE permet de diminuer les coûts diagnostiques chez ces patients puisque le diagnostic est fait plus précocement, diminuant le nombre de procédures diagnostiques endoscopiques en particulier.

Actuellement, le remboursement pour l'utilisation de la capsule est obtenu dans 5 pays européens : l'Autriche, le Portugal, la Suède, le Danemark et la Suisse,

également dans une des provinces italiennes : le Piémont. En Angleterre, l'utilisation de la capsule est possible sans préalable dans le cadre du National Health Service. Aux Etats-Unis, l'utilisation de la capsule est remboursée par les différentes sociétés et systèmes d'assurance en particulier dans les saignements digestifs chroniques et chez les patients qui présentent des symptômes de maladie de Crohn ou qui sont suspects de tumeur du grêle et où les autres examens radiologiques ont été négatifs. Depuis janvier 2004, la capsule est remboursée par la totalité des différentes compagnies d'assurance existantes aux Etats-Unis.

En France l'ANAES a recommandé l'utilisation de la capsule dans 2 indications : les saignements digestifs chroniques obscurs et la suspicion d'une pathologie grêle où les autres investigations radiologiques sont négatives. Le remboursement en exercice privé n'est pas effectué. En exercice public, généralement la capsule est acquise par le Centre Hospitalier qui la met à la disposition des malades dans le cadre du budget des thérapeutiques innovantes et coûteuses en sachant que l'ensemble du système de traitement de l'image avec 10 capsules est de 34 000 euros et qu'une capsule coûte 460 euros.

CONCLUSIONS – PERSPECTIVES

Son utilisation modifie d'ores et déjà la prise en charge des patients porteurs d'un saignement digestif chronique obscur extériorisé ou non. Elle est utilisée dans la recherche de localisation intestinale de maladie de Crohn, des lésions grêles après prise d'AINS et dans la surveillance des patients porteurs d'une maladie coéliquale.

La VCE apparaît comme un progrès réel en matière de diagnostic des maladies de l'intestin grêle. Son champ d'application doit être comparé dans le même temps aux progrès des autres explorations morphologiques.

Enfin, malgré la simplicité de sa mise en œuvre, l'interprétation des images reste du domaine du gastroentérologue de préférence endoscopiste puisque les décisions thérapeutiques qui en découlent sont faites sur des observations sans prise biopsique. Dans un futur proche – 5 ans – il n'est pas déraisonnable de penser que les prélèvements biopsiques seront possibles, le contrôle des mouvements restant pour l'instant du domaine de l'expérimentation animale.

Le futur immédiat quant à lui est déjà là avec la mise à disposition de la capsule bidirectionnelle œsophagienne dont l'évaluation a déjà commencé.

RÉFÉRENCES

1. Krevsky B. Enteroscopy : exploring the final frontier. *Gastroenterology* 1991 ; 100: 838-9.
2. Wayne JD. Small bowel endoscopy. *Endoscopy* 1992 ; 24: 68-72.
3. Mackenzie JF, Rossini FP, Gay G. Sonde enteroscopy. In Rossini FP, Gay G (Eds), *Atlas of Enteroscopy*. Springer-Verlag. Milan 1998: 37-43.
4. Delmotte JS, Gay G, Houcke P, Mesnard Y. Intraoperative endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999 ; 9: 61-9.
5. Gay G, Pennazio M, Delmotte JS, Rossini FP. Push enteroscopy. In Rossini FP, Gay G (Eds), *Atlas of Enteroscopy*. Springer-Verlag. Milan 1998: 43-51.
6. May A, Nachbar A, Wardak H, Yamamoto C, Ell C. Double balloon enteroscopy : Preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003 ; 35: 985-91.
7. Meron GD. The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest Endosc* 2000 ; 52: 817-9.
8. Lapalus M, Saurin JC, Milon F, Ponchon T. Prospective randomized single blind trial or oral sodium phosphate efficacy for small intestine preparation before capsule endoscopy. *Endoscopy* 2003 ; 35: 183 (résumé).
9. Fireman Z, Mahajna E, Fish L, Kopelman Y, Sternberg A, Scapa E. Effect of erythromycin on gastric and small bowel transit time of video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57: 163 (résumé).
10. Breitingner A, Schembre D, Mergener K, Brandabur J. Can non-endoscopists screen capsule endoscopies ? *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97: 80 (abstract).
11. D'Halluin PN, Gay G, Filoche B, Saurin JC, Lapalus G, Sacher-Heulin S, Ben Soussan E, Heresbach D. Interest and limits of the suspected blood indication of the capsule endoscopy in the detection of small bowel bleeding. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28: 143 (abstract).
12. Mergener K, Enns R, Brandabur JJ, Schembre DM, Smith M. Complications and problems with capsule endoscopy : Results from two referral centers. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57: 171 (résumé).
13. Boivin ML, Voderholzer W, Lochs H. The M2A Patency capsule. The Berlin experience. *Gastrointest Endosc* 2004 ; T 1269 (abstract).
14. Seidman EG, Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14: 207-17.
15. American Gastroenterological Association. Medical position statement : evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000 ; 118: 197-200.
16. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K *et al.* Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding : blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003 ; 35: 576-84.
17. Ell C, Rembe S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002 ; 34: 685-9.
18. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding : Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56: 349-53.
19. Delvaux M, Fassler I, Gay G. Obscure digestive bleeding (ODB) : validation of a diagnostic strategy integrating capsule enteroscopy as first-line intestinal investigation. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57: 162 (abstract).
20. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy : Report of 100 Consecutive Cases. *Gastroenterology* 2004 ; 126: 643-53.
21. Delvaux M, Laurent V, Fassler I, GAY G. Interest of the endoscopic video-capsule to detect intestinal tumours. 3rd International Conference on Capsule Endoscopy – Miami 29 February – 3 March 2004 – Abstract in 3rd International Conference on Capsule Endoscopy, Given Imaging ed. 2004, p. 135.
22. Schulmann K, Hollerbach S, Willert J, Kraus K, Schmiegel W. Videocapsule endoscopy versus push-enteroscopy for the detection of small bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2002 ; 122: 1567 (abstract).
23. Graham DY, Qureshi WA, Willingham F, Cole RA, Opekun AR. A controlled study of NSAID induced small bowel injury using video capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2003 ; 124: 146 (abstract).
24. Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N *et al.* Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15: 363-7.
25. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V *et al.* A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123: 999-1005.
26. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, Kopelman Y, Scapa E. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003 ; 52: 390-2.
27. Herreiras JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M, Pellissier JM, Herrerias Jr JM. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003 ; 35: 1-5.
28. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, Warren RE, Streutker CJ, Gardiner GW, Jeejeebhoy KN. Given capsule endoscopy in coeliac disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14: 115-27.
29. Manoury V, Yakoub-Agha I, Couignoux S, Depil S, Desreumaux P, Bauters F *et al.* L'exploration de l'intestin grêle par la vidéo-capsule : examen de lère intention pour le diagnostic de l'atteinte digestive de la réaction du greffon contre l'hôte. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28: 144 (résumé).
30. Gay G, Delvaux M, Fassler I, Laurent V, Peter A. Location of the colonic origin of bleeding with the wireless endoscope in one patient with obscure intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56: 758-62.
31. Eliakim AR, Shlomi I, Suissa A, Yassin K. Esophageal capsule endoscopy (ECE) is compared to traditional endoscopy for the evaluation of patients with GERD symptoms. 3rd International Conference on Capsule Endoscopy, Given Imaging ed. 2004, p. 25.
32. Seidman EG, Sant'anna AMGA, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2004 ; 14: 207-17.
33. Sant'anna AMGA, Miron MC, Dubois J, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small bowel disorders : final of the first pediatric trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124: A 17 (Abstract).

PRINCIPLE(Fig. 1A, 1B)

VCE has been shown for the first time at DDW in May 2000 [7]. The capsule is a 11 × 26 mm cylinder, 3.7 g in weight, made of a biocompatible material that resists the action of intestinal secretions. It has one optical dome that illuminates the lumen of the gut with light emitting diodes (LED) and a sensor capturing the images, the complementary metal oxide silicone (CMOS 65000 pixels). The system captures the image, transforms it into an electronic signal and transmits it to the application specific integrated circuit (ASIC system), which integrates the data and transfers them to a hard disk via a high frequency transducer. The angle of vision is 140°. The LEDs distribute a white light and the VCE captures two frames per second for 9 hours, according to the battery life.

The VCE is swallowed by the patient and progresses along the gut with peristalsis. The average gastric and intestinal transit times are 63 min (10-319 min) and 294 min (70-322 min) in healthy volunteers. As the capsule has a ballast it keeps a longitudinal position in the gut lumen for almost 80 % of the transit time. It is expelled naturally, usually within 48 hours. Electrodes are placed on the abdominal wall to receive the transmitted images. These are stored on a hard disk worn on a belt by the patient. At the end of the procedure, data are transferred to a working station.

PROCEDURE(Fig. 1C)

The patient must remain fasten for 12 hours before the procedure. The patient is equipped with the electrodes and the belt with the 305Gb hard disk, powered by 5 Ni batteries of 1.2 V, for storage of the images. The patient does not need to be hospitalized and may freely move. Drinks are allowed one hour after ingestion of the capsule and some light food 4 hours later. During the procedure, the patient must record possible abdominal symptoms and regularly verify the blinking signal that testifies the correct recording of the images. After 9 hours of recording, the system is removed from the patient and the data transferred from the hard disk to the workstation. This transfer of data takes 2-3 hours. On the workstation, images are read with a specific software at a rate of 1 to 25 frames/second. Selected images and short video-clips (50 images) can be exported. Thumbnails can be created and annotated for images of interest.

To obtain a valuable examination of the small bowel and right colon, a bowel preparation is recommended, contrary to what was initially said: 2L PEG in the evening and 2 L in the morning, 2-3 hours before the procedure. The current consensus is to administer at least 2 L PEG [8]. The use of a prokinetic, i.e. Erythromycin 250 mg orally, is recommended only in patients with a known gastroparesis or in clinical situations where a delay in gastric emptying is suspected [9]. The loss in tolerance induced by this preparation is definitely counterbalanced by the possibility to better ex-

amine the distal ileum and the opportunity to examine the right colon in some cases.

The complete reading of a procedure takes about 30 to 40 minutes for an experienced physician. Images can be read at different speed, with the possibility to stop the video stream, get back when needed. The images are displayed in one or two frames placed close to each other. In the future software, four frames will be visible at the same time. The reading of the recording must be performed by an experienced gastroenterologist, with a background in endoscopy and should not be transferred to medical extenders, as previously suggested [10].

RECENT TECHNICAL IMPROVEMENTS

The locator

Theoretically, it is possible to locate the lesions observed with the VCE by calculating the position of the capsule from the intensity of the signal sent to the skin electrodes. However, this locator gives a very rough idea of the capsule position and usually, jejunum and ileum are distinguished by the endoscopic pattern of the mucosal folds.

The suspected blood indicator

The reading software has a function that is aimed at an automatic detection of the presence of blood in the gut lumen and haemorrhagic lesions. However the sensitivity of this suspected blood indicator remains very low, less than 50 % [11]. The presence of blood in the lumen does of course not necessarily indicate what the bleeding lesion is and it should not replace the complete reading of the recording.

SAFETY AND TOLERANCE

Before its use in humans, the safety of VCE was evaluated in animal experiments. No harm has been reported in case of prolonged retention of the capsule in the body [12]. By contrast, the actual risk is the blockade of the capsule by a gut stenosis, which is particularly important in patients with Crohn's disease. To overcome this problem, the constructor has proposed the patency capsule. This capsule is a gauging device that can be detected by a metal detector placed on the abdomen of the patient and is visible on X-ray films. When in contact with intestinal secretions, the patency capsule starts to spontaneously dissolve after 40 hours and is completely dissolved after 80 hours. After dissolution, it may pass through the stenosis and be expelled naturally. Its usefulness to detect intestinal stenoses is currently under evaluation [13]. However, currently, we must remind that the small bowel follow-through, the entero-CT and entero MRI do not detect all asymptomatic intestinal stenoses. It is therefore mandatory before any capsule procedure to verify the history of the patient: surgical procedure with anastomosis,

NSAID treatment, radiational therapy. In any case, the risk of such a blockade must be clearly explained to the patient, with subsequently the possibility of a surgical or endoscopic procedure to remove the capsule. Patients with cardiac pace-makers are no longer a contraindication. VCE can be used in children from the age of 9 years. For younger children, the VCE should be introduced with an endoscope in the stomach or duodenum [14].

THE INDICATIONS

The current indications of VCE are the diseases of the small bowel. The evaluation of the results is rather difficult in the absence of a gold standard for comparison in the examination of the small bowel, except per-operative enteroscopy.

Validated indications

Obscure digestive bleeding

Obscure digestive bleeding is defined as a single or repeated bleeding episodes, either melena or hematochezia, or a positive fecal occult blood test, with or without iron deficiency, of which the source of bleeding has not been detected by gastroscopy and colonoscopy [15].

Numerous studies have proven the efficacy of VCE to detect intestinal lesions in 55 to 81 of patients with obscure digestive bleeding. In prospective, comparative studies versus push-enteroscopy [16-18], VCE was always more effective to detect bleeding lesions, especially in patients with overt digestive bleeding. In a multicenter trial, based on systematic reading of intestinal recordings by two endoscopists and further discussion of the lesions by a panel of experts, VCE appeared to detect all lesions with high bleeding potential at the jejunal level and moreover diagnosed ileal lesions [16]. Outcome studies on the follow-up at one year of patients with obscure digestive bleeding have recently concluded that the positive and negative predictive values of VCE were 94.5 and 100 % respectively to predict the intestinal origin of the bleeding. Indeed no patient with an initially negative VCE recording was diagnosed with an intestinal lesion during the one year follow-up [19].

On the other hand, in another study, the positive predictive value of VCE was 86.9 % in patients with an overt digestive bleeding and 69.2 % in patients with an occult bleeding with or without chronic anaemia. The clinical relevance of an integrated approach of patients with an obscure digestive bleeding has recently been suggested in an Italian study [20], which has demonstrated that the diagnostic yield of VCE was higher when the procedure was performed during or soon after the haemorrhagic episode. Indeed, the diagnosis was made by VCE in 24 out of 26 patients with an overt obscure bleeding, examined less than 10 days after the bleeding episode when the diagnosis was made in only one out of 26 patients examined 6 months after the bleeding episode.

Briefly, the lesions most frequently encountered in these patients were in decreasing order: arterio-venous malformations (angiomata) (Fig. 2), NSAIDs-induced ulcers (Fig. 3) and intestinal tumors (Fig. 4A, 4B, 5, 6). In several studies, intestinal tumors were diagnosed more frequently (7.8 %) than expected from historical radiological series (4 %) [21].

Consequently, in patients with obscure digestive bleeding and no suspicion of intestinal stenosis, one may suggest to modify the usual management and to propose VCE as the first line investigation, before push-enteroscopy. Diagram 1 illustrates this algorithm. Then, VCE becomes the key diagnostic procedure that determines the following ones.

Surveillance of patients with hereditary familial polyposis (Fig. 6)

The use of VCE in patients with adenomatous familial polyposis, Peutz-Jeghers syndrome and juvenile polyposis is currently validated [22]. One must however remain cautious in patients with adenomatous familial polyposis, in whom the progression of the capsule may be delayed in case of previous surgery. A French study has been undertaken to validate the usefulness of VCE to detect intestinal tumors in patients with familial history of hereditary colonic cancer (Lynch's syndrome).

Evaluation of NSAIDs-induced lesions (Fig. 3)

Several studies have shown that intestinal lesions are frequent in patients treated with NSAIDs, whether they show gastric lesions or do not. Ulcers and erosions are the most frequent findings. However, the clinical relevance of small size lesions needs to be further assessed as such lesions were also detected in 22 % of a group of healthy volunteers, investigated as controls in a recent study [23].

A difficult question: Crohn's disease (Fig. 7)

Although Crohn's disease frequently involves several intestinal and colonic segments, colonoscopy plus ileoscopy still remains the gold standard of intestinal investigations in these patients. Enteroc-CT and entero-MRI are currently under evaluation but the small bowel follow through remains the classical radiological examination for the diagnosis of Crohn's disease. Several studies have compared the respective diagnostic yield of VCE and various radiological modalities in this indication [24-27]. All results showed that VCE yield is significantly superior than that of radiological examinations. Lesions most frequently found involve the mucosa: erosions, red spots, ulcers, aphthae and luminal stenoses that are usually not seen on radiological examinations, i.e. CT and MRI, with or without enteroclysis. The latter give more indications on the thickness of the intestinal wall and the surrounding structures: alterations of the mesentery, sclero-lipomatosis...

However, these results must be cautiously interpreted for several reasons: 1) most studies compared VCE with small bowel follow through, which is not the

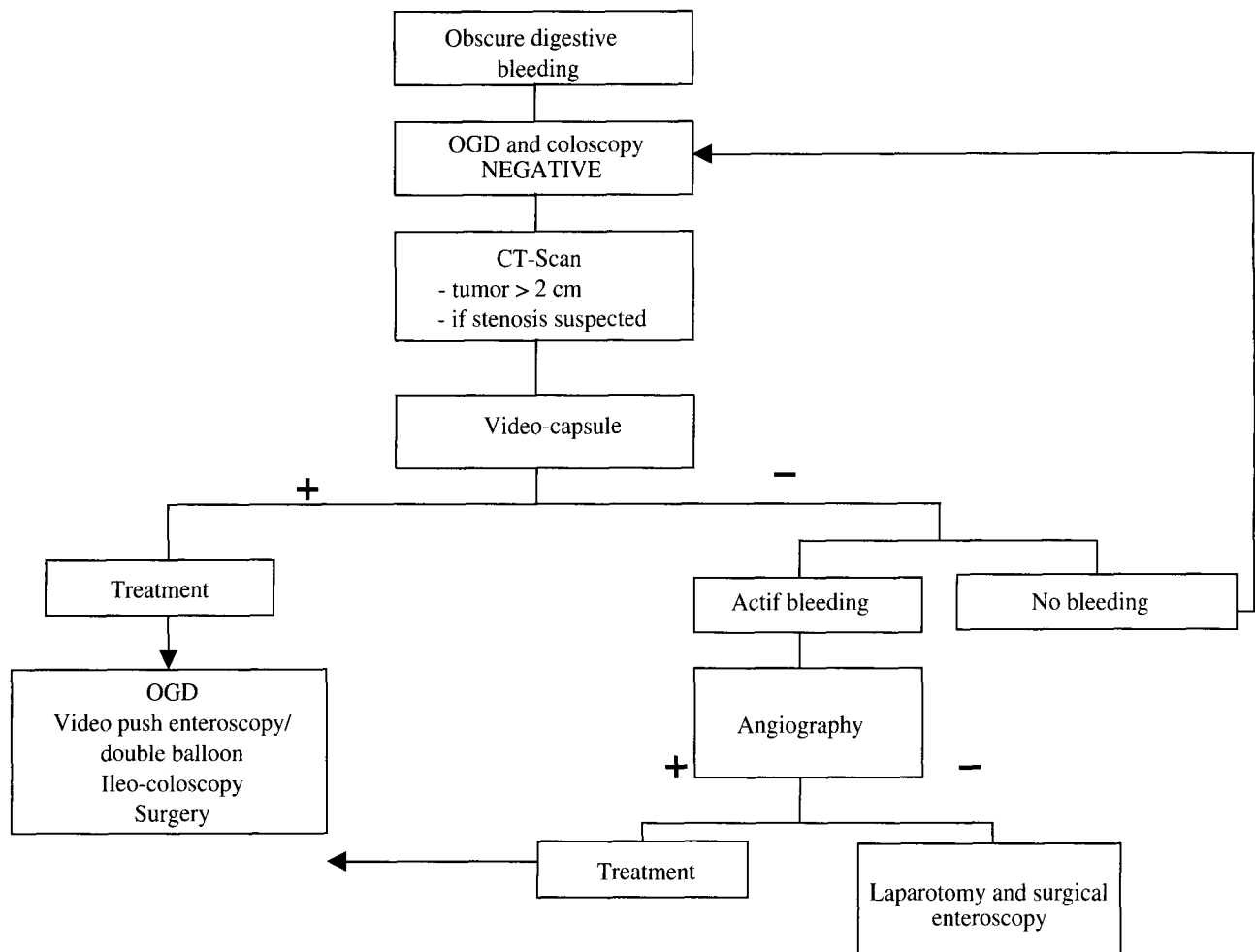


Diagram 1
Algorithm for patients with obscure digestive bleeding.

most sensitive method; 2) clinical picture of the patients is highly heterogeneous within the same study; 3) the long-term outcome of patients with intestinal lesions detected by VCE has so far not fairly been studied; 4) many studies involved small numbers of patients and 5) it is not always clearly stated that the diagnosis of Crohn's disease was confirmed with biopsies. Moreover, whether the detection of intestinal lesions by VCE modifies the management of patients with other gut segments involved, especially the colon, remains to be demonstrated.

Nevertheless, some practical conclusions can be suggested:

- VCE is not indicated in patients with a diagnosis of Crohn's disease established by radiological or endoscopic examinations.

- VCE may be useful in patients with a clinical or biological suspicion of Crohn's disease but normal radiological and endoscopic investigations, to seek for intestinal lesions.

- VCE is useful in patients with unspecified colitis, to detect intestinal lesions.

- In patients with an established diagnosis of Crohn's disease, the true clinical relevance of these

intestinal lesions and their influence on long-term patient's outcome remain unknown and are under investigation in multicentric European studies.

Coeliac disease (Fig. 8)

VCE has no indication in patients with a classical clinical pattern suggesting coeliac disease. By contrast, its role is under investigation in aged patients with atypical symptoms or unexplained iron-deficiency anaemia and in children with familial history of coeliac disease. A positive VCE result could help to convince the parents to accept an endoscopic examination with biopsies. Studies are ongoing to evaluate the role of VCE in refractory sprue, to detect lesions of ulcerous jejunitis, which may precede or be associated with a T lymphoma [28].

Other intestinal diseases

Isolated clinical cases have drawn the attention to the usefulness of VCE in miscellaneous conditions: amyloidosis, Waldmann's disease, Whipple's disease (Fig. 9). One indication seems to be very interesting: the investigation of patients with Graft versus Host Disease (GVHD) after bone marrow transplantation.

The procedure is easy to undertake in these patients in poor condition and allows a rapid adaptation of the therapy [29].

VCE in other gut segments

When exploring the small bowel in patients with obscure digestive bleeding, VCE may show the source of bleeding in the stomach in about 15 % of the patients. When fresh blood is found in the caecum and VCE does not show an intestinal lesion, it is worth repeating the colonoscopy, which may show arterio-venous malformations or Dieulafoy's ulcers in the right colon [30]. A very preliminary study [31] has recently shown that it was possible to examine the oesophagus with a modified capsule with an optical equipment on each side, allowing a simultaneous forward and backward vision. Lesions of reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus can be observed.

VCE in paediatrics

VCE is feasible in children aged 9 years and above. The tolerance is obviously better than that of invasive techniques and the procedure can be performed in ambulatory patients. A bowel preparation is not mandatory in children. In those under 9, one may first test the ability of the child to swallow the capsule by giving them sweets of similar size and consistency [32]. In case of difficulty to swallow the capsule, it can be placed endoscopically into the stomach or the duodenum.

The main paediatric indications are obscure digestive bleeding [32] with results similar as in adults. Several studies have suggested that Crohn's disease might be diagnosed by VCE in patients with anaemia, inflammatory syndrome and positive serological tests but negative radiological examinations [33]. VCE found intestinal lesions compatibles with the diagnosis of Crohn's disease in 12 out of 26 patients with such conditions in 8 patients, the diagnosis of CD could be refuted. However, these studies suggest the same remarks as in adult patients.

ECONOMICAL CONSIDERATIONS

Preliminary economical studies have attempted to evaluate the benefit of VCE, particularly in patients with obscure digestive bleeding. From the results of studies performed in France, UK, USA Germany and Switzerland, it has been shown that VCE decreases the

cost of the diagnostic process in these patients, as the diagnosis is obtained earlier and repetitive endoscopic investigations can be avoided.

Currently, VCE is reimbursed in 5 European countries: Austria, Portugal, Sweden, Denmark and Switzerland, and in one Italian region, Piedmont. In UK, VCE can be used without prior agreement in the frame of the National Health Service. In the USA, VCE is reimbursed by the various insurance companies and healthcare systems, particularly for patients with obscure digestive bleeding or those with symptoms suggesting Crohn's disease, intestinal tumours, when other modalities have been negative. From January 2004, VCE is reimbursed by all insurance companies in the USA.

In France, the National Agency ANAES has recommended to use VCE in two indications: obscure chronic digestive bleeding and suspicion of an intestinal disease in patients with negative radiological or endoscopic investigations. VCE is not yet reimbursed in private practice. In public hospitals, VCE is paid by the hospital in the frame of the budget allowed for new therapies. The complete workstation is currently available at 34,000 euros and one capsule costs 460 euros.

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

The use of VCE has now entered clinical practice and it already modifies the management of patients with either occult or overt obscure digestive bleeding. It seems useful to detect intestinal lesions of Crohn's disease, lesions induced by NSAIDs and in the surveillance of patients with coeliac disease.

VCE is an actual advance for the diagnosis of intestinal diseases. However the diagnostic yield of VCE should be compared to update radiological and endoscopic investigations. Finally, although it is easy to perform, the reading of recordings remain in the duty of experienced gastroenterologists with a good endoscopic background as management of the patient will be decided on findings that can not be biopsied. In the near future, 5 years?, one may assume that it will become possible to take biopsies and control the progression of the capsule, as recently shown in experimental animal models.

The future is however already our present, with the start of the first studies evaluating the bidirectional oesophageal capsule.