



Critères prédictifs du rendement diagnostique des biopsies transbronchiques écho-guidées par mini-sonde dans le cadre des lésions pulmonaires périphériques : étude monocentrique, rétrospectives au CHU d'Amiens

Matthieu Devos

► To cite this version:

Matthieu Devos. Critères prédictifs du rendement diagnostique des biopsies transbronchiques écho-guidées par mini-sonde dans le cadre des lésions pulmonaires périphériques : étude monocentrique, rétrospectives au CHU d'Amiens. Pneumologie et système respiratoire. 2016. dumas-01443586

HAL Id: dumas-01443586

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01443586>

Submitted on 23 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées

En Pneumologie

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année universitaire 2015-2016

ETUDE EBUS-R-PTB

N°2016-132

**CRITERES PREDICTIFS DU RENDEMENT DIAGNOSTIQUE
DES BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES ECHO-GUIDEES PAR
MINI-SONDE DANS LE CADRE DES LESIONS
PULMONAIRES PERIPHERIQUES : ETUDE
MONOCENTRIQUE, RETROSPECTIVE AU CHU D'AMIENS**

Présentée en séance publique le 26 Septembre 2016

Par

Matthieu DEVOS

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

JUGES : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

DIRECTEUR : Monsieur le Docteur Damien BASILLE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Chef du Service de Réanimation Respiratoire, Pôle « Anesthésie – Réanimations »

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Pour m'avoir permis d'être pneumologue,

Pour l'excellente formation pendant mon internat,

Soyez assuré de mon profond respect et de ma vive
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma vive
reconnaissance.

A Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Tu m’as fait l’honneur de diriger mon mémoire.

Tu me fais l’honneur de juger ce travail.

Sois assurée de mon profond respect et de ma vive
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Réanimation, médecine d'urgence)

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Sois assuré de mon profond respect et de ma vive
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Damien BASILLE

Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Sois assuré de mon profond respect et de ma vive
reconnaissance.

REMERCIEMENTS

- A Lucie, pour ces moments de bonheur partagés et tout ce qui nous attend, pour m'avoir soutenu tout au long de mon internat,
- A mes parents, pour votre soutien durant toutes ces années,
- A ma famille et à ma belle-famille pour leurs encouragements et leur soutien,
- A Guigui et Bény, avec qui j'ai partagé mon externat,
- A Morgan et Victor, des compères de voyage,
- A mes co-internes pour leur soutien quotidien pendant les stages et pour l'amitié qui en est née,
- A Eline, Isabelle, Bénédicte, Géraldine, Claire, Isabelle, Julien et PA qui ont compté dans ma formation,
- A Youcef, Charles, Rémi, Manu, pour votre bonne humeur au quotidien et tout ce que m'avez apporté,
- A l'équipe médicale de Cardiologie de Saint-Quentin et de Réanimation médicale d'Amiens,
- Aux secrétaires de pneumologie,
- Aux équipes de Pneumo 1, Pneumo 2, Pneumo Saint Quentin, Cardio Saint-Quentin, Réanimation respiratoire et médicale pour leur accueil,

RESUME

Introduction : Les prélèvements transbronchiques guidés par mini-sonde représentent une alternative diagnostique performante à la chirurgie ou aux ponctions transpariétales sous scanner pour le diagnostic des lésions pulmonaires périphériques. L'objectif principal est de déterminer des critères prédictifs associés à un meilleur rendement diagnostique.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude non interventionnelle rétrospective monocentrique sur tous les patients ayant bénéficié d'une fibroscopie mini-sonde au CHU d'Amiens de janvier 2013 à mars 2016. Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'un diagnostic histologique par biopsie pulmonaire transbronchique guidée par mini-sonde au moyen d'un cathéter-guide (EBUS-GS).

Résultats : Sur 66 patients inclus, 54 lésions ont été visualisées en échographie mini-sonde et 28 diagnostics positifs ont été obtenus grâce à cette technique : 25 cancers bronchiques, une métastase pulmonaire, une néoplasie hématologique lymphomateuse et une lésion bénigne tuberculeuse. Les facteurs significatifs ayant influencés la visualisation échographique de la lésion sont : la présence du signe de la bronche au scanner (90,4% vs 50% avec $p=0,002$) et la taille de la lésion (60% pour les lésions < 2 cm vs 87,8% pour les lésions ≥ 2 cm avec $p=0,025$) ; Ceux influençant le diagnostic positif étaient : la taille du nodule > 2 cm ($p<0,0001$), la présence du signe de la bronche ($p<0,0001$) et la visualisation d'une image échographique typique ($p<0,0001$) et enfin la proximité de la lésion (lésions situées à moins de 9 cm de la carène et maximum 3 divisions bronchiques ($p=0,005$)).

Conclusion : L'EBUS-GS est une technique sûre et rentable pour le diagnostic des lésions pulmonaires périphériques surtout si elles mesurent plus de 2 cm, présentent un signe de la bronche et sont plutôt proximales.

Mots clés : échographie endobronchique ; biopsie pulmonaire transbronchique écho-guidée ; lésions pulmonaires périphériques ; rentabilité diagnostique ; cancer pulmonaire

SUMMARY

Background: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy (EBUS-TBLB) represents a powerful diagnostic alternative to surgery or CT-guided percutaneous needle biopsy for investigation of peripheral pulmonary lesions. The main objective was to identify predictive criteria associated with a better diagnostic yield for EBUS-TBLB.

Methods: We conducted a single-center retrospective non-interventional study including all patients who underwent Endobronchial UltraSonography–Guide Sheath (EBUS-GS) at Amiens University Hospital from January 2013 to March 2016. The primary endpoint was to obtain a histological diagnosis by EBUS-TBLB with guide sheath.

Results: Of the 66 included patients, 54 lesions were visualized by mini ultrasound probe and 28 positive diagnoses were obtained with this technique: 25 lung cancers, one pulmonary metastasis, one lymphoma and one tuberculosis lesion. The capacity to obtain an ultrasonographic visualization of the lesion was significantly influenced by: the presence of the bronchus sign on the CT scan (90.4% vs 50% with $p=0.002$) and the size of the lesion (60% for lesions < 2 cm vs 87.8% for lesions ≥ 2 cm; $p=0.025$). The diagnostic yield was significantly influenced by: nodule size > 2 cm ($p<0.0001$), the presence of the bronchus sign on the CT scan ($p<0.0001$), the visualization of a typical ultrasound image ($p<0.0001$) and finally the proximity of the lesion (lesions situated within 9 cm from the hull and up to 3 bronchial divisions ($p=0.005$)).

Conclusion: The EBUS-GS is a safe and an effective technique for the diagnosis of peripheral lung lesions especially if their size is over than 2 cm, if a bronchus sign can be observed on the CT scan and if they are not situated after the third bronchial division.

Key words: EBUS-radial Bronchoscopy; peripheral pulmonary lesions; Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy (EBUS-TBLB); diagnostic yield; lung cancer

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.	12
1.1. Généralités.	12
1.2. Prise en charge au décours de la découverte d'un nodule.	12
1.3. L'écho-endoscopie bronchique par mini-sonde radiale.....	14
1.4. Objectif de l'étude.	16
II. MATERIELS ET METHODES.	17
2.1. Méthodologie de l'étude.	17
2.2. Aspects réglementaires et éthiques.....	17
2.3. Critères d'inclusion.....	17
2.4. Données recueillies.....	18
2.5. Réalisation de l'examen.....	18
2.6. Analyse des prélèvements.	22
2.7. Analyses statistiques.....	22
III. RESULTATS.	23
3.1. Analyses de la population étudiée.	23
3.2. Données morphologiques de la lésion.	25
3.3. Résultats diagnostics.....	27
3.4. Résultats moléculaires.	29
3.5. Critères prédictifs en fibroscopie mini-sonde.....	29
IV. DISCUSSION.	33
4.1. Généralités et complications.....	33
4.2. Utilisation d'une technique de repérage du nodule.	34
4.3. Les facteurs susceptibles d'influencer la visualisation échographique de la lésion.	35
4.4. Les facteurs susceptibles d'influencer l'obtention d'un diagnostic positif.	36
4.5. Rentabilité de l'analyse moléculaire.....	38
4.6. Biais et limites de notre étude.....	39
V. CONCLUSIONS.....	39
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	41

ABBREVIATIONS

CHU : Centre hospitalo-universitaire

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

IC : Intervalle de confiance

EBUS-GS : Endobronchial UltraSonography – Guide Sheath

EBUS-TBNA : Endobronchial UltraSound-guided – TransBronchial Needle Aspiration

TEP-scanner : Scanner avec Tomographie par émission de positons

EGFr : Epidermal Growth Factor receptor

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor

ADN : acide désoxyribonucléique

I. INTRODUCTION.

1.1. Généralités.

Les lésions pulmonaires périphériques regroupent les nodules et les masses pulmonaires non accessibles en endoscopie bronchique classique. Les nodules sont définis comme des opacités focales intra-parenchymateuses dont le plus grand diamètre est inférieur à 3 cm de diamètre, les masses mesurent plus de 3 cm de diamètre. Ces nodules sont découverts sur une radiographie thoracique ou un scanner thoracique réalisé dans le bilan de signes respiratoires, d'une exposition professionnelle à des toxiques comme l'amiante, dans la surveillance d'une pathologie chronique respiratoire, ou fortuitement dans le cadre d'un examen systématique avant une chirurgie ou dans le bilan d'extension d'un cancer. Dans les études sur le dépistage systématique de nodule pulmonaire chez les fumeurs, on retrouve jusqu'à 50% de nodules pulmonaires non calcifiés à risque de néoplasie bronchique (1,2).

Le cancer broncho-pulmonaire est parmi les types de cancer les plus fréquents et a causé le décès de 1,099 millions de personnes dans le Monde, dont 342 000 décès en Europe en 2012 (3). La même année, 39 495 nouveaux cas ont été découverts en France avec 29 949 décès (4). Dans ce contexte, des travaux sont en cours concernant la réalisation d'un dépistage organisé du cancer bronchique. L'équipe du « National Lung Screening Trial Research » (5), proposant de façon multicentrique et prospective, chez des personnes à risque de cancer bronchique, la réalisation d'un dépistage individuel organisé (soit par un scanner thoracique « low-dose », soit une radiographie standard du thorax), a montré durant la période de l'étude un résultat positif chez 39,1% des patients ayant bénéficié d'un scanner. Cette attitude a permis une réduction significative du risque de décès par cancer bronchique de 20% dans le groupe scanner par rapport au groupe radiographie standard. Cependant, 96,4% des patients suspects de cancer bronchique dans le groupe scanner étaient des faux positifs. L'obtention d'un diagnostic histologique avant d'envisager une résection chirurgicale reste donc une attitude justifiable dans le cadre de la prise en charge des lésions résécables, étant donné la morbi-mortalité et le coût d'une intervention chirurgicale.

1.2. Prise en charge au décours de la découverte d'un nodule.

Devant un nodule pulmonaire, la stratégie diagnostique repose sur la probabilité que cette lésion soit néoplasique, et il existe des recommandations sur la conduite à tenir

diagnostique lors de la découverte d'un nodule pulmonaire (6). L'évaluation du risque néoplasique est réalisée à partir des données cliniques et radiologiques (tableau 1). Le scanner thoracique spiralé avec coupes fines est aujourd'hui l'examen de référence pour la détection et le suivi de nodules pulmonaires (7).

Tableau 1 : Critères d'évaluation du risque néoplasique d'un nodule pulmonaire, d'après les recommandations de l'American College of Chest Physicians (6)

	Risque très faible	Risque faible à modéré	Risque élevé
Critères cliniques	- Jeune - Non fumeur - Sans antécédents carcinologiques		- âgé - Fumeur actif ou sevrage récent - Antécédents carcinologiques
Critères scannographiques	- Nodule de petite taille - Contours réguliers - Localisation autre que lobes supérieurs - Aspect évocateur d'un hamartochondrome (foyer de densité graisseuse, calcifications en « pop-corn ») - stabilité à 2 ans pour les nodules solides, 3-5 ans pour les mixtes		- Nodule de grande taille - Contours spiculés - Localisation dans les lobes supérieurs - Augmentation du nodule au cours du suivi
TEP	Faible hypermétabolisme du nodule	Hypermétabolisme modéré	Hypermétabolisme intense du nodule

Contrairement au nodule pulmonaire à faible risque pour lequel, une surveillance scannographique suffit, un nodule pulmonaire à risque élevé nécessite d'obtenir un diagnostic positif et donc histologique. Plusieurs options sont possibles :

- Exploration chirurgicale (exérèse atypique, segmentectomie, lobectomie...). Cette technique reste le « Gold standard » pour le diagnostic des nodules pulmonaires et permet en cas de malignité (à l'examen extemporané) un traitement radical d'emblée. Mais les nouvelles recommandations laissent de plus en plus la place aux explorations moins invasives sachant que la morbidité induite par une résection atypique vidéo-assistée à visée diagnostique peut atteindre 9,6% selon les séries (1, 8, 9) avec un taux de lésions bénignes diagnostiquées par cette technique variant de 45 à 86% dans la littérature (10, 11).
- Ponction sous scanner. Dans la méta-analyse de Schreiber G *et al* (12), la sensibilité diagnostique de la ponction transpariétale sous scanner pour les lésions pulmonaires périphériques est de 90%. En revanche, le taux de complication de cette technique est non négligeable, avec environ 30% de pneumothorax (1) mais qui ne nécessitent que rarement un drainage thoracique (13). Une des limites de la ponction sous scanner est la taille inférieure à 10 mm avec une sensibilité chutant à 66,7% dans l'étude de Tsukada *et al* (14). Par ailleurs, la rentabilité diagnostique est d'autant meilleure que le nodule est proche de la plèvre (15).
- Fibroscopie bronchique. La sensibilité globale de la fibroscopie souple pour les lésions périphériques est de 69% (brossage bronchique, biopsies transbronchiques, lavage broncho-alvéolaire et aspiration trans-muqueuse à l'aveugle). Cette sensibilité varie de 33% lorsque la lésion est inférieure à 2 cm à 62% lorsqu'elle est supérieure à 2 cm (12).

1.3. L'écho-endoscopie bronchique par mini-sonde radiale.

L'écho-endoscopie bronchique par mini-sonde radiale a été développée en 1992, par Thomas Hürter et Peter Hanrath permettant de réaliser des prélèvements guidés par échographie de ces lésions pulmonaires périphériques. Des cathéters munis d'une sonde d'échographie rotative permettant une exploration à 360°, initialement utilisés pour une exploration endovasculaire, ont été, par analogie, utilisés pour l'exploration de lésions pulmonaires périphériques (la paroi bronchique est très échogène). La sonde d'échographie

radiale est introduite dans un guide placé dans le canal opérateur de l'endoscope. Lorsque la lésion pulmonaire est repérée en échographie, la sonde d'échographie est retirée et le guide laissé en place dans le canal opérateur afin de réaliser des prélèvements cyto- et histologiques (brossage bronchique, biopsie à la pince fine, aspiration du liquide de rinçage dans le cathéter-guide). Ishida *et al* (16) ont montré que le repérage échographique avait un véritable intérêt. Lorsque l'opérateur utilise la technique d'écho-endoscopie par mini-sonde radiale avec cathéter-guide (EndoBronchial Ultrasonography- Guide Sheath ou EBUS-GS), le rendement diagnostique est augmenté d'un facteur 1,46 (IC 95% = 1,03-2,05), par rapport à la technique sans repérage échographique, et d'un facteur 1,63 (IC 95% = 1,16-2,27) lorsque la lésion est visualisée en échographie.

Dans la méta-analyse de Steinfert *et al* (17), la sensibilité globale de cette technique par mini-sonde est de 73% pour le diagnostic histologique. Du même auteur, un essai randomisé a comparé la sensibilité diagnostique de la ponction transpariétale sous scanner aux biopsies transbronchiques écho-guidées par mini-sonde radiale : celle-ci est respectivement de 93,3% versus 87,5% sans différence significative ($p=1$), contrairement aux complications post-procédures qui sont moins fréquentes dans la procédure écho-guidée (27% en ponction sous TDM versus 3% en fibroscopie mini-sonde, $p=0,03$). Steinfert a également montré que le coût économique de l'écho-endoscopie bronchique par mini-sonde radiale et la ponction transthoracique sous scanner étaient similaires à la fois en cas de succès ou d'échec de la première procédure imposant la réalisation d'autres investigations. Oki *et al* avaient obtenu le diagnostic des lésions pulmonaires explorées dans 69% des cas, et dans 82% des cas lorsque les lésions étaient supérieures à 22 mm (18). Les prélèvements guidés par mini-sonde représentent donc une alternative diagnostique performante afin d'obtenir un diagnostic histologique de ces lésions pulmonaires périphériques.

Dans la littérature, des critères prédictifs de repérage échographique et de diagnostic positif de ces lésions pulmonaires périphériques ont déjà été décrits.

Concernant les critères prédictifs du repérage échographique, la taille de la lésion apparaît comme facteur prédictif de la mise en évidence de la lésion en échographie transbronchique avec un diamètre plus important pour les lésions repérées. Effectivement, dans l'étude de Huang *et al* (19), la taille de la lésion apparaît en analyse univariée comme un facteur prédictif de visualisation de l'image en échographie. En revanche, la distance de la tumeur par rapport à la plèvre, le nombre de divisions bronchiques ainsi que la topographie de

la lésion ne sont pas des facteurs prédictifs de visualisation de l'image en échographie dans la littérature.

Concernant les critères prédictifs du diagnostic positif, dans l'étude de Sasada *et al* (20), la taille et la topographie prises séparément n'influencent pas la rentabilité diagnostique. Cependant, il existe une différence significative avec un moindre diagnostic pour les lésions périphériques de petite taille (inférieure à 30 mm). Dans la méta-analyse de Steinfort (17), la taille n'apparaît pas comme un facteur prédictif mais on note que la rentabilité diagnostique augmente avec la prévalence de l'origine maligne des lésions. Dans l'étude de Huang *et al* (19), les facteurs identifiés sont : lésions centrales versus lésions périphériques et visualisation en échographie d'une sonde en position centrale par rapport à la lésion versus adjacente à la lésion. Dans l'étude de Yoshikawa *et al* (21), contrairement aux travaux précédents, la taille apparaît comme un facteur prédictif en analyse multivariée avec comme seuil 20 mm. La localisation de la lésion, soit en position lobaire moyenne, soit en position lingulaire, apparaît également comme facteur prédictif d'une meilleure rentabilité. Avec l'ensemble de ces constatations, il est difficile d'émettre clairement des recommandations. La taille pourrait sembler être un facteur positif mais même pour des lésions inférieures à 20 mm, un diagnostic est possible : Eberhardt *et al* (22) ont trouvé que pour des lésions inférieures à 20 mm, un diagnostic était possible dans 46% des cas et que le rendement diagnostique augmentait à 69% pour les lésions visualisées en échographie.

Ainsi, il convient encore de préciser les critères prédictifs du rendement diagnostique de cette technique afin de mieux définir les patients susceptibles de bénéficier de cette exploration invasive.

1.4. Objectif de l'étude.

Disposant de cette technique depuis 2013 au CHU d'Amiens, le but de ce travail est d'évaluer nos résultats pour l'exploration diagnostique des lésions pulmonaires périphériques et de mieux définir les critères prédictifs du rendement diagnostique de cette technique échoguidée dans le cadre des lésions pulmonaires périphériques.

II. MATERIELS ET METHODES.

2.1. Méthodologie de l'étude.

Nous avons réalisé une étude non interventionnelle rétrospective monocentrique sur tous les patients ayant bénéficié d'une fibroscopie mini-sonde au CHU d'Amiens de janvier 2013 à mars 2016. Les patients ont été identifiés en interrogeant le fichier de traçabilité des examens endoscopiques (centrale de désinfection des endoscopes et service d'endoscopie) sur la période d'étude.

2.2. Aspects réglementaires et éthiques.

Ils s'agit d'une étude non interventionnelle sans impact sur la prise en charge des patients inclus dans l'étude. Lorsque cela était possible, les patients qui étaient à nouveau admis à l'hôpital durant la phase de recueil des données, ont été informés de ce recueil et il leur a été donné la possibilité de s'y opposer. Malgré tout, compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, il n'a pas été possible de contacter les autres patients ou leur entourage pour les informer de l'étude. Le protocole de recherche non interventionnelle relatif à notre étude est actuellement soumis à l'avis du CPP nord-ouest.

2.3. Critères d'inclusion.

Tous les patients ayant bénéficié d'une fibroscopie mini-sonde au CHU d'Amiens de janvier 2013 à mars 2016 ont été inclus dans l'étude. Pour l'ensemble des patients inclus, la surveillance et la prise en charge ont été réalisées selon les habitudes du service d'endoscopie : contrôle du bilan biologique (hémostase) et des facteurs de risque hémorragique, recherche d'éventuelles contre-indications à la réalisation de l'examen. Les modalités anesthésiques ont été laissées à l'évaluation du clinicien en charge du patient (anesthésie locale, sédation vigile ou anesthésie générale). La procédure de l'examen endoscopique et sa surveillance durant le geste et au décours n'ont pas été modifiées dans le cadre de cette étude (pratique courante). Par ailleurs, il n'y avait pas de critères d'exclusion dans notre étude.

2.4. Données recueillies.

Les données cliniques suivantes étaient colligées : la date de naissance, la date d'endoscopie, l'âge du patient au moment de l'endoscopie, le sexe, l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive et le stade, antécédent d'emphysème, une intoxication tabagique et nombre de paquets-années (PA), la notion d'une exposition professionnelle, les antécédents de cancer et type de cancer, la prise d'un traitement par antiagrégant plaquettaire, l'hypothèse diagnostique avant l'endoscopie (cancer bronchique, cancer hématologique, métastase, bénin).

Concernant les données d'imagerie, les données suivantes ont été collectées : la densité tissulaire, la taille de la lésion, la distance par rapport à la plèvre et à la carène, le nombre de divisions bronchiques jusqu'à la lésion, la topographie de la lésion, la présence ou non d'un signe de la bronche, la présence d'une image en mode échographique per endoscopie.

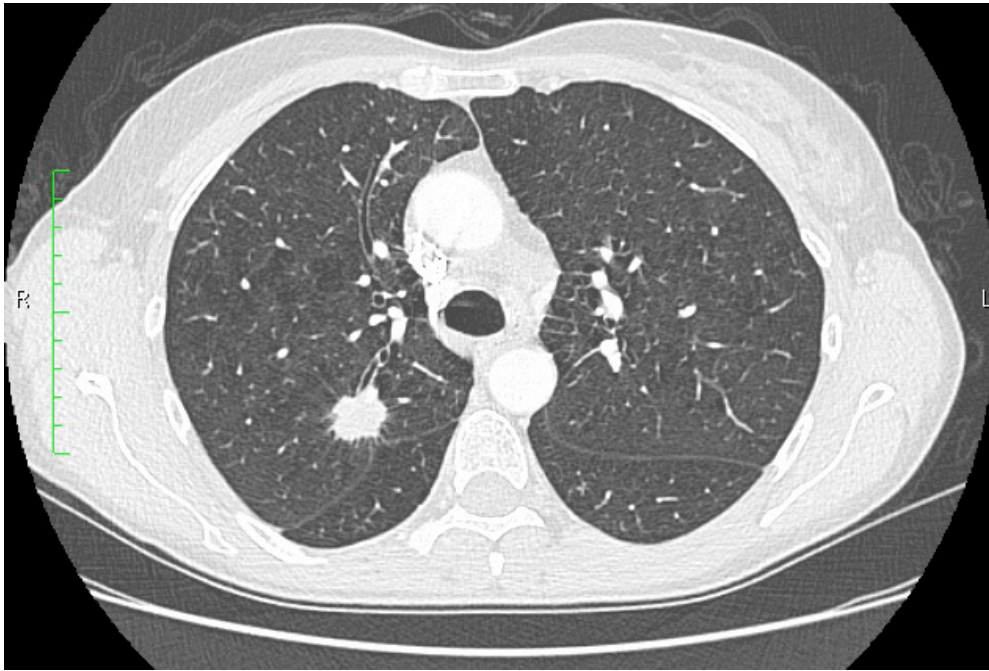
Enfin, l'obtention d'un diagnostic par fibroscopie mini-sonde avec le type histologique, la nécessité de recourir à une autre technique pour l'obtention du diagnostic, le diagnostic final, la possibilité de recherche moléculaire et le résultat, les complications et notamment l'hémoptysie, le pneumothorax et la détresse respiratoire aiguë ont également été recueillis.

2.5. Réalisation de l'examen.

2.5.1. Repérage de la lésion et installation.

Le jour de l'examen, le praticien en charge de la réalisation de celui-ci, examinait le scanner thoracique et notamment la topographie de la lésion, et la présence d'un signe de la bronche (défini par la visualisation d'une bronche de division au sein de la tumeur et dont la lumière semble obstruée) afin de diriger l'endoscope dans la segmentaire et sous segmentaire appropriées pour visualiser en échographie la lésion et effectuer les prélèvements (figure 1). Dans notre centre, nous n'utilisons pas la technique d'endoscopie virtuelle préalable. L'examen est le plus souvent réalisé en ambulatoire, sous anesthésie locale, parfois sous anesthésie générale selon l'appréciation du clinicien.

Figure 1 : Image scannographique d'un nodule pulmonaire avec un signe de la bronche.



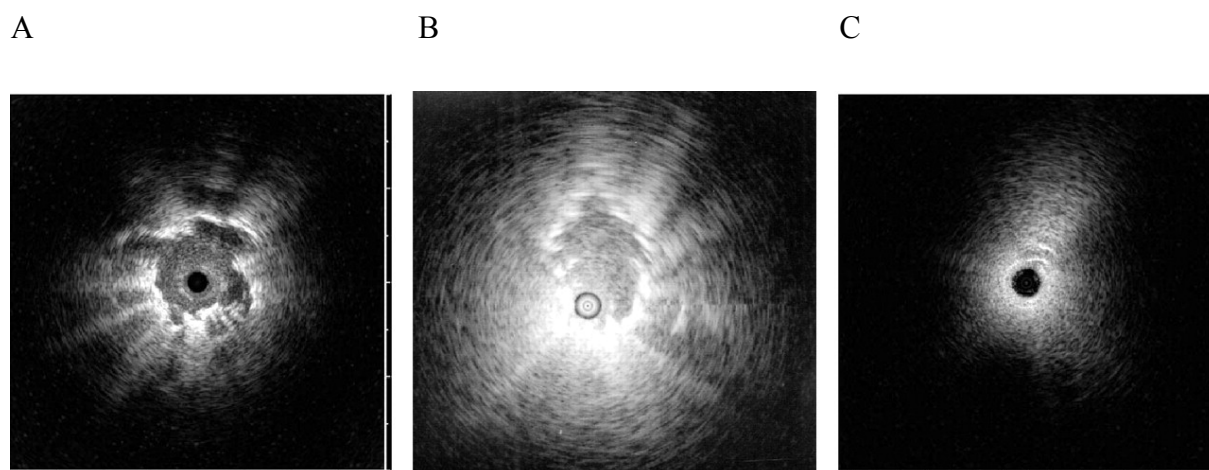
Avant la réalisation de l'examen, le patient a reçu une information claire et loyale. Un bilan biologique de contrôle de l'hémostase était effectué. Ensuite l'endoscopie bronchique est réalisée, le patient était installé en décubitus dorsal et le praticien se trouve à sa tête, derrière lui. L'examen commence par une endoscopie bronchique conventionnelle puis la technique par mini-sonde est réalisée. Après la réalisation de l'endoscopie, une radiographie de thorax était réalisée afin de s'assurer de l'absence de pneumothorax.

2.5.2. Matériel d'endoscopie.

L'endoscope utilisé préférentiellement pour l'exploration des lésions pulmonaires périphériques par technique de mini-sonde est un endoscope fin de marque OLYMPUS de type BF-MP160F. Le diamètre distal de l'endoscope est de 4 millimètres et le diamètre du canal opérateur est de 2 mm compatible avec l'introduction du cathéter-guide de 2 mm dans lequel est introduite la mini-sonde. En l'absence de disponibilité de cet endoscope, un bronchoscope souple standard de la gamme OLYMPUS ou PENTAX était utilisé (diamètre externe 4,9 mm). La sonde d'échographie utilisée est une sonde OLYMPUS UM-S20-17S opérant à une fréquence de 20 MHz de 1,4 mm de diamètre distal pouvant donc être introduite dans le cathéter-guide.

La sonde d'échographie, placée au contact des tissus, émet des ondes sonores qui sont réfléchies, transformées en signaux électriques par le transducteur puis transformées en image. L'aspect des lésions en échographie peut ainsi être classé sous forme d'image hypo ou hyper-échogène. Concernant les nodules pulmonaires, une lésion solide apparaît plutôt hypo-échogène, homogène et entourée d'un halo blanc, conséquence de la différence d'impédance acoustique entre le tissu nodulaire et le parenchyme pulmonaire sain (figure 2A). Le tissu pulmonaire sain apparaît sous forme d'une image « en tempête de neige », très hétérogène (figure 2C).

Figure 2 : Images échographiques d'un nodule malin typique centré par la sonde d'échographie (A), d'une image échographique d'une lésion tissulaire adjacente à la sonde (B) et de tissu pulmonaire sain avec la sonde d'échographie au milieu : aspect en tempête de neige (C) visualisés au cours d'une fibroscopie mini-sonde.



Concernant le kit de prélèvement (K-201, OLYMPUS), il comprend un cathéter-guide (« guide sheat ») de 2 mm de diamètre, une pince à biopsie de 1,5 mm de diamètre (pince forceps ovale fenêtrée), une brosse cytologique de 2 mm de diamètre sur 10 mm en longueur et des bouchons stoppers afin de réaliser les prélèvements dans des conditions sûres.

Figure 3 : Matériels de type OLYMPUS pour fibroscopie bronchique avec mini-sonde (en haut à gauche : le transducteur, en haut à droite et en bas à gauche : la mini-sonde d'échographie, et enfin en bas à droite : le kit de prélèvement).



2.5.3. Technique d'endoscopie.

Une fois le patient installé, le praticien réalise l'endoscopie conventionnelle en explorant tout l'arbre bronchique jusqu'en sous segmentaire. En cas de lésion directement visible, la lésion était biopsiée et la mini-sonde n'était pas réalisée. Dans le cas contraire, le praticien se dirigeait alors vers la sous segmentaire repérée sur le scanner et introduisait le cathéter-guide avec la sonde d'échographie radiale dans le canal opérateur du fibroscope. Ensuite, la sonde d'échographie était poussée dans les sub-divisions bronchiques jusqu'à obtention d'une image échographique compatible avec la lésion. Lorsque l'opérateur a repéré la lésion, il maintient le cathéter-guide en place au contact de la lésion imagée et retire uniquement la sonde d'échographie.

Ensuite les prélèvements sont réalisés :

- Le brossage bronchique : la brosse est introduite dans le guide jusqu'au bouchon stopper par l'infirmière d'endoscopie. Au contact de la lésion, l'infirmière réalise un mouvement de « va et vient » puis elle retire la brosse, pendant que l'opérateur maintient le guide en place. Les cellules sont placées dans du « Cytolyte » (solution de conservation).

- Les biopsies : l'infirmière introduit cette fois-ci la pince à biopsie dans le guide jusqu'au bouchon stopper et au contact de la lésion, elle réalise le prélèvement. Puis la pince à biopsie est retirée et le prélèvement est mis dans du « Cytolyte ». Ce geste est répété autant que nécessaire afin d'obtenir du matériel de qualité. Si besoin, la sonde d'échographie est réintroduite pour vérifier le bon positionnement du cathéter.
- Le rinçage du cathéter-guide : pendant que l'opérateur continue de maintenir le cathéter en place, l'infirmière injecte du sérum physiologique dans le guide puis le récupère. Ce produit est envoyé en cytologie.

Une fois tous les prélèvements effectués, l'opérateur retire le guide puis le fibroscope. L'examen est terminé. Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie de thorax post-geste et certains d'une échographie pleurale.

2.6. Analyse des prélèvements.

Les prélèvements sont envoyés au service d'Anatomopathologie du CHU d'Amiens où ils sont analysés. Les résultats sont adressés au service de pneumologie sous 7 à 10 jours. Ensuite, en cas de diagnostic positif et de matériel suffisant, les prélèvements sont adressés au service de Biologie Moléculaire pour recherche de mutations telles que EGFR, KRAS, BRAF et pour recherche d'un réarrangement ALK. Par ailleurs, un prélèvement d'aspiration est systématiquement envoyé au laboratoire de bactériologie pour analyse.

L'examen est considéré comme positif quand au moins un prélèvement mène au diagnostic.

2.7. Analyses statistiques.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel PASW statistics 18. Une analyse descriptive univariée de la population a été réalisée avec expression des variables quantitatives continues en moyenne, écart-type, médiane et extrêmes, et des variables catégorielles en fréquence et pourcentage.

Pour répondre à l'objectif principal, une analyse bivariée a été réalisée pour les différentes variables explicatives évaluées (test exact de Fisher pour les variables catégorielles et comparaisons de moyenne pour les variables continues). L'analyse a été complétée par un modèle de régression logistique descendante pas-à-pas. Les variables présentant un p inférieur

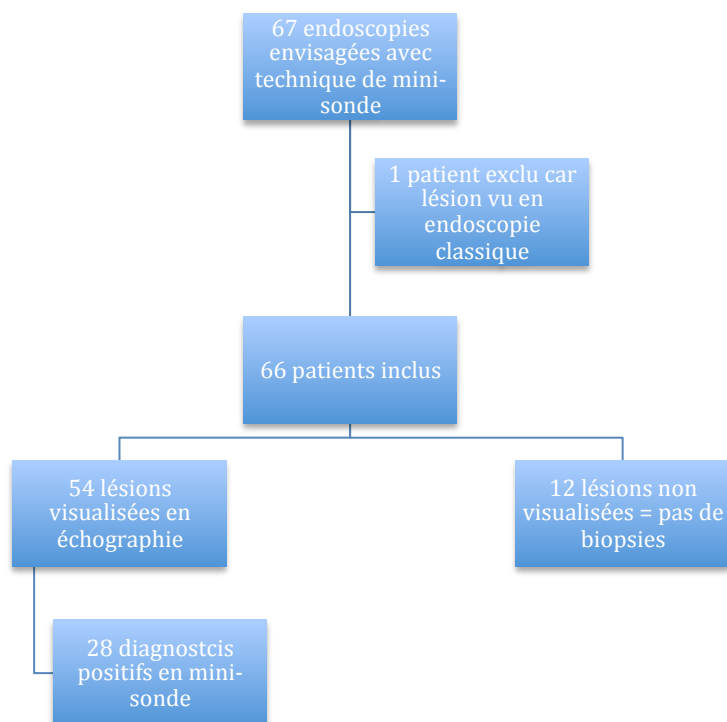
à 0,1 en analyse bivariée ont été testées dans le modèle (dans la limite d'une variable pour 10 événements). Un p inférieur à 0,05 est considéré significatif.

III. RESULTATS.

3.1. Analyses de la population étudiée.

Sur les soixante-sept patients ayant bénéficié d'une endoscopie avec technique de mini-sonde de janvier 2013 à mars 2016, 66 ont été inclus dans l'analyse. Un patient a été exclu car la lésion a été vue directement en endoscopie et a été biopsiée sans réalisation de mini-sonde. Malheureusement, pour deux d'entre eux, les imageries n'ont pu être récupérées. Le « flow-chart » de l'étude est présenté dans la figure 4 ci-dessous :

Figure 4 : Diagramme de flux représentant la répartition des patients.



Sur les 66 patients, 52 étaient des hommes et 14 des femmes. L'âge moyen était de 69,15 ans. Parmi eux, il existait 50 fumeurs dont 15 BPCO soit 23,4% (pour 2 patients, cette donnée n'était pas disponible). Un antécédent de néoplasie était présent chez 42% des patients, avec un patient ayant à la fois un cancer broncho-pulmonaire et un autre cancer solide ; et un autre patient ayant un cancer hématologique et un autre cancer solide. Quinze patients bénéficiaient d'une anti-agrégation plaquettaire par Kardegic 75 mg/jour. L'hypothèse diagnostique de départ était dans 82% des cas un cancer bronchique, 10,6% des cas une métastase d'une autre néoplasie, dans 4% des cas une origine bénigne était suspectée et une patiente avait bénéficié de l'examen pour la recherche de la mutation T790M de l'EGFR (autre). Le détail des données épidémiologiques est donné dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données épidémiologiques des patients inclus.

Données	Total (n = 66)	Pourcentage (%)
Sexe : homme/femme	52 / 14	78,8 /21,2
Age moyen	69,15 (+/- 10,4)	(min-max = 35-85)
Tabagisme	50 (sur 64 patients)	78,1
BPCO	15 (sur 64 patients)	23,4
Emphysème	17 (sur 64 patients)	26,6
Exposition professionnelle	11 (sur 64 patients)	17,2
ATCD de cancer :	27 (sur 64 patients)	42,2
- broncho-pulmonaire	5	18,5
- hématologique	3	11,1
- autre cancer solide	21	77,8
Antiagrégant plaquettaire	15 (sur 64 patients)	23,4
Hypothèse diagnostique :		
- cancer bronchique	54	81,8
- métastase	7	10,6
- bénin	4	6,1
- biologie moléculaire	1	1,5

La durée médiane sur 36 examens est de 30 minutes (min-max = 15-60). Pour les autres examens, la donnée n'était pas connue. Concernant les complications liées au geste, 6 complications ont eu lieu (soit 9%) :

- une intolérance à la xylocaïne,
- 2 hémoptysies (soit 3%) dont une de grande abondance ayant nécessité une hospitalisation en réanimation avec bonne évolution sous traitement médical,
- 1 pneumothorax sans nécessité de drainage (1,5%),
- 2 détresses respiratoires aiguës ayant nécessité la mise en place d'une oxygénothérapie.

3.2. Données morphologiques de la lésion.

Sur les 66 lésions explorées, la majorité se situait dans les lobes supérieurs droit et gauche (culmen + lingula). Le plus grand diamètre médian des lésions était de 28,5 mm (min-max = 11-85). Ces lésions se situaient à la périphérie du poumon avec une distance médiane de la carène au nodule de 92,5 mm (min-max = 40-210) et du nodule à la plèvre de 7 mm (min-max = 0-50). 13,6% des lésions étaient des lésions en verre dépoli (pur ou mixte). Un signe de la bronche était présent dans 78,8% des cas.

Une image échographique typique circonférentielle était visualisée chez 49 patients soit 74,2%, une image adjacente à la sonde a été visualisée chez 5 patients. Pour 12 patients, la lésion n'a pas été visualisée en mode échographique et n'a pas été biopsiée. Parmi ces 12 lésions, 5 diagnostics ont été obtenus par exploration chirurgicale (3 cancers bronchiques, une lésion bénigne et une métastase pulmonaire d'un cancer de vessie), un par ponction sous scanner (métastase d'un cancer colique), et un par biopsie de métastase. Un patient a eu un diagnostic positif mais nous n'avons malheureusement pas pu savoir quelle méthode avait été utilisée. 4 patients n'ont pas eu de diagnostic histologique. Parmi ces 4 patients, 2 ont bénéficié de radiothérapie sans preuve (stéréotaxique et conventionnelle), et les 2 autres ont été mis en surveillance dont un devant un refus d'exploration chirurgicale.

Les caractéristiques des lésions sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données morphologiques des 66 lésions pulmonaires périphériques.

Données	Total (n = 66)	Pourcentage (%)
Densité tissulaire :		
- solide	57	86,4
- verre dépoli	9	13,6
Taille de la lésion : médiane	28,5 mm (sur 64 patients)	(min-max = 11-85)
- < 20 mm	15	23,4
- ≥ 20 mm	49	76,6
Distance-plèvre : médiane	7 mm (sur 64 patients)	(min-max = 0-50)
- ≤ 10 mm	39	60,9
- > 10 mm	25	39,1
Distance carène : médiane	92,5 mm (sur 64 patients)	(min-max = 40-210)
- ≤ 90 mm	30	46,9
- > 90 mm	34	53,1
Divisions bronchiques :	(sur 64 patients)	
- < 3	36	56,3
- ≥ 3	28	43,7
Topographie :		
- LSD	14	21,2
- LM	4	6,1
- LID	14	21,2
- Culmen	15	22,7
- Lingula	8	12,1
- LIG	11	16,7
Signe de la bronche présent	52	78,8
Image EBUS du nodule :		
- circonférentielle	49	74,2
- adjacente à la bronche	5	7,6
- non visible	12	18,2

3.3. Résultats diagnostics.

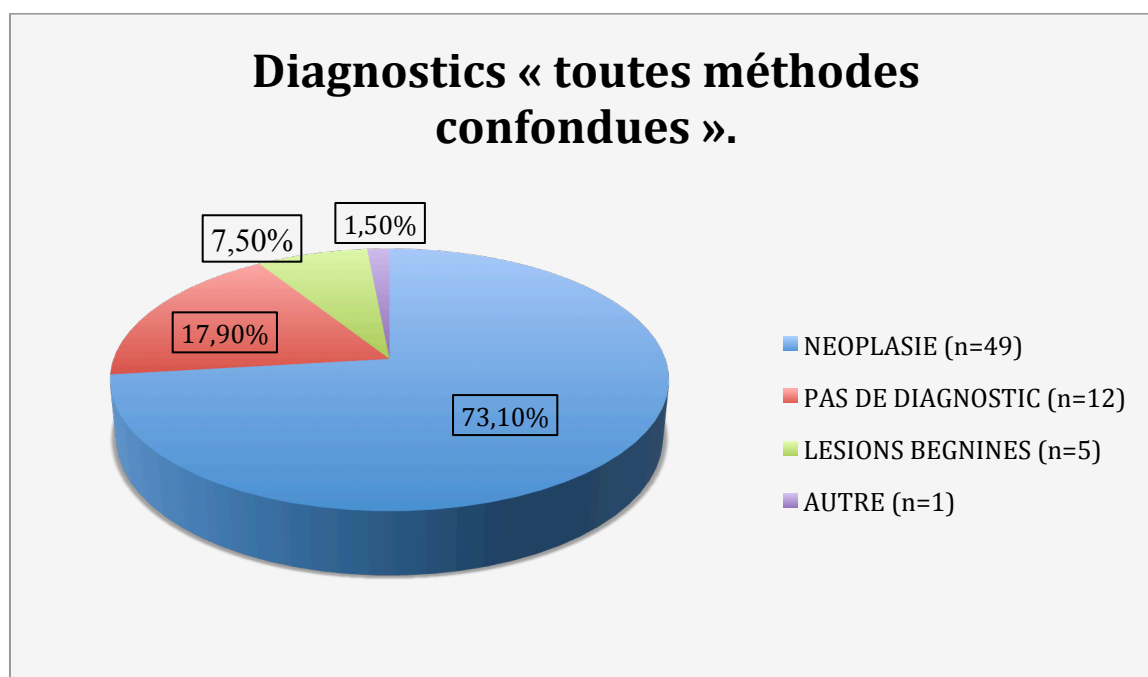
3.3.1. Diagnostics « toutes méthodes confondues ».

Tout d'abord, une patiente, qui présentait plusieurs nodules, a obtenu un double diagnostic avec un cancer bronchique (adénocarcinome) et une origine bénigne (tuberculose). Donc parmi les soixante-six patients inclus dans l'étude, 55 diagnostics ont été posés (en incluant cette patiente avec double diagnostic) et 12 patients sont restés malheureusement sans diagnostic. Parmi ces 12 patients, 4 ont bénéficié de radiothérapie (3 radiothérapies stéréotaxiques et une radiothérapie conventionnelle), 5 ont été mis en surveillance (dont un devant un TEP-scanner négatif) et 3 n'ont pu bénéficier de chirurgie (2 étaient contre-indiqués et un a refusé l'exploration chirurgicale).

Cinquante-deux diagnostics ont été retenus sur des données histologiques (28 diagnostics par EBUS-GS, 17 diagnostics chirurgicaux, 3 diagnostics par ponction sous scanner, 2 diagnostics ont été obtenus par d'autres techniques endoscopiques dont un par EBUS-TBNA et 2 diagnostics ont été obtenus par biopsies de métastases), 1 diagnostic a été fait sur un aspect radio-clinique, 1 autre sur des critères biologiques (c-ANCA positif) et malheureusement, pour un patient la méthode diagnostique n'a pu être récupérée.

Ces 55 lésions pulmonaires périphériques diagnostiquées étaient majoritairement néoplasiques (49 cas soit 89% des cas). En effet, 43 cancers pulmonaires primitifs, 5 métastases pulmonaires ont été retrouvées et une lésion hématologique lymphomateuse. Les cancers pulmonaires étaient principalement représentés par les adénocarcinomes pulmonaires (24 cas soit 55,8% des cancers pulmonaires primitifs), puis les carcinomes épidermoïdes (13 cas soit 30,2%) et les autres cancers pulmonaires (6 cas soit 14% : un carcinome bronchique à petite cellule, un neuroendocrine, un muco-épidermoïde, un carcinoïde typique, un carcinome in situ de haut grade et un adéno-squameux). 5 lésions étaient bénignes dont 3 tuberculoses, 1 granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et 1 sarcoïdose. Concernant la dernière lésion, il s'agissait d'un adénocarcinome connu pour lequel l'examen par mini-sonde était réalisé pour rechercher la mutation T790M de l'EGFR (résistance acquise au TKI). La fibroscopie mini-sonde est revenue négative mais la ponction sous scanner est revenue positive (nous avons considéré l'examen comme positif même s'il ne s'agit pas d'un diagnostic histologique mais de biologie moléculaire).

Figure 5 : Représentation des diagnostics des 66 lésions pulmonaires périphériques étudiées (67 diagnostics).



3.3.2. Diagnostics obtenus par mini-sonde.

Parmi les 28 diagnostics positifs obtenus en mini-sonde, il y avait : 25 cancers bronchiques (11 adénocarcinomes, 11 carcinomes épidermoïdes et 3 autres types histologiques) et une métastase pulmonaire. Il était également mis en évidence une néoplasie hématologique lymphomateuse et une lésion bénigne tuberculeuse.

En ne considérant que les 54 lésions pour lesquelles un diagnostic a pu au final être posé, la sensibilité « tout diagnostic » de l'EBUS-GS dans notre étude est : 51,8%. En cas de pathologie néoplasique, la sensibilité est de 55,1%.

Tableau 3 : Contributivité de l'EBUS-GS selon le diagnostic.

Diagnostic	Par EBUS-GS : n/T (%)
Adénocarcinome	11/20 (55%)
Carcinome épidermoïde	11/12 (91,7%)
Autres cancers pulmonaires	3/6 (50%)
Lésions bénignes	1/4 (25%)

3.4. Résultats moléculaires.

Sur les 52 diagnostics retenus sur des critères histologiques, 18 recherches moléculaires ont été réalisées (16 avaient été effectuées par mini-sonde, une par chirurgie et une par EBUS-TBNA). 13 lésions étaient des adénocarcinomes, 3 des carcinomes épidermoïdes, une était un neuroendocrine et la dernière, un adéno-squameux. 11 résultats sont revenus positifs avec 9 mutations KRAS (sur 8 adénocarcinomes et l'adéno-squameux) et 2 EGFR (2 adénocarcinomes). Ces 11 résultats positifs ont été obtenus par mini-sonde pour 10 lésions et par EBUS-TBNA pour le dernier. Donc sur les 25 cancers (tout type histologique confondu) diagnostiqués par mini-sonde, 16 ont pu bénéficier d'une recherche moléculaire soit 64% et parmi les 11 adénocarcinomes diagnostiqués par mini-sonde, 9 ont bénéficié d'une recherche moléculaire soit 82%.

3.5. Critères prédictifs en fibroscopie mini-sonde.

3.5.1. Critères prédictifs de visualisation échographique des lésions.

Les lésions pulmonaires périphériques ont été visualisées dans 81,8% des cas (54/66) en fibroscopie mini-sonde. L'analyse bivariée montre que la visualisation échographique du nodule était liée aux paramètres suivants :

- La présence du signe de la bronche au scanner (90,4% vs 50% avec $p=0,002$).
- La taille de la lésion (60% pour les lésions < 2 cm vs 87,8% pour les lésions ≥ 2 cm avec $p=0,025$).

Les autres critères étudiés n'étaient pas significativement associés à la visualisation du nodule (topographie de la lésion, distance plèvre-nodule, distance plèvre-carène, nombre de divisions bronchiques et densité tissulaire).

Les facteurs associés à la visualisation des lésions sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Analyse bivariée des facteurs associés à la visualisation des lésions en échographie.

Caractéristiques du nodule	Lésions visualisées par EBUS-GS : n/T (%)	Valeur de p
Topographie simplifiée :		
- LSD	13/14 (92,9%)	ND
- LM	4/4 (100%)	
- LID	11/14 (78,6%)	
- Culmen	12/15 (80%)	
- Lingula	6/8 (75%)	
- LIG	8/11 (72,7%)	
Signe de la bronche :		
- non	7/14 (50%)	0,002
- oui	47/52 (90,4%)	
Distance plèvre :	(sur 64 patients)	0,51
- ≤ 1 cm	33/39 (84,6%)	
- > 1 cm	19/25 (76%)	
Distance carène :	(sur 64 patients)	0,35
- ≤ 9 cm	26/30 (86,7%)	
- > 9 cm	26/34 (76,5%)	
Divisions bronchiques :	(sur 64 patients)	0,108
- ≤ 3	32/36 (88,9%)	
- > 3	20/28 (71,4%)	
Densité tissulaire :		
- solide	47/57 (82,5%)	0,663
- verre dépoli	7/9 (77,8%)	
Taille de la lésion :	(sur 64 patients)	0,025
- < 2 cm	9/15 (60%)	
- ≥ 2 cm	43/49 (87,8%)	

ND : non disponible

3.5.2. Critères prédictifs de diagnostic positif.

En analyse bivariable, nous avons montré que la contributivité de la fibroscopie avec mini-sonde était corrélée à la taille du nodule, la présence du signe de la bronche, la visualisation d'une image échographique typique et enfin la proximité de la lésion.

En effet, le rendement diagnostique augmente avec la taille du nodule (0% si lésion $\leq$ 20 mm, 55% si la lésion mesure entre 20 et 40 mm et 78,6% lorsque la lésion $>$ 40 mm ; $p=0,0001$). Le signe de la bronche était également un facteur significatif de contributivité de l'EBUS-GS, avec 63,6% de diagnostic positif en présence d'un signe de la bronche alors qu'aucune lésion sur 9 n'était diagnostiquée quand le signe de la bronche était absent ($p<0,0001$). De plus, lorsque la lésion a été visualisée en échographie, le diagnostic a été plus souvent obtenu que, lorsque le nodule n'avait pas été repéré puisqu'une biopsie n'était pas réalisée dans le cas de notre étude (28/45 versus 0/8). En revanche, nous avons montré que la visualisation d'une image échographique circonférentielle permettait d'obtenir le diagnostic plus souvent que la visualisation d'une image échographique tangentielle (67,5% versus 20% avec $p<0,0001$). Enfin, les lésions les plus proches d'accès étaient significativement plus fréquemment diagnostiquées puisque 73,9% des lésions situées à moins de 9 cm de la carène étaient diagnostiquées versus 32,1% pour les lésions situées à plus de 9 cm ($p=0,005$) et les lésions situées à 3 divisions bronchiques maximum étaient diagnostiquées dans 69% alors que celles situées à plus de 3 divisions bronchiques étaient diagnostiquées dans 27,3% ($p=0,005$). Concernant la topographie, les lésions situées dans le lobe supérieur droit, la lingula, le lobe moyen et la culmen, étaient plus fréquemment diagnostiquées que celles des lobes inférieurs (respectivement 83,3%, 75%, 66,7%, 55,6%, 33,3% et 11,1%) mais devant un faible échantillon, nous ne pouvons pas conclure sur cette donnée.

A contrario, la distance à la plèvre de la lésion ($p=1$) et la densité tissulaire de la lésion ($p=0,694$) n'ont pas influencé significativement la contributivité de l'examen. L'ensemble des données est décrit dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Analyse bivariée des facteurs associés au diagnostic par EBUS-GS.

Caractéristiques du nodule	Lésions diagnostiquées par EBUS-GS : n/T (%)	Odds-ratio (IC)	Valeur de p
Taille de la lésion :			
- ≤ 2 cm	0/10 (0%)	ND	<0,0001
- 2 à 4 cm	15/27 (55,6%)		
- > 4 cm	11/14 (78,6%)		
Signe de la bronche :			
- présent	28/44 (63,6%)	ND	<0,0001
- absent	0/9 (0%)		
Image EBUS du nodule :			
- circonférentielle	27/40 (67,5%)	ND	<0,0001
- tangentielle	1/5 (20%)		
Distance plèvre :			
- > 1 cm	8/16 (50%)	0,944 (0,29-3,08)	1
- ≤ 1 cm	18/35 (51,4%)		
Distance carène :			
- > 9 cm	9/28 (32,1%)	0,167 (0,05-0,57)	0,005
- ≤ 9 cm	17/23 (73,9%)		
Divisions bronchiques :			
- > 3	6/22 (27,3%)	0,169 (0,05-0,574)	0,005
- ≤ 3	20/29 (69%)		
Densité tissulaire :			
- solide	25/46 (54,3%)	0,63 (0,127-3,137)	0,694
- verre dépoli	3/7 (42,9%)		
Topographie simplifiée :			
- LSD	10/12 (83,3%)	ND	ND
- LM	2/3 (66,7%)		
- LID	4/12 (33,3%)		
- Culmen	5/19 (55,6%)		
- Lingula	6/8 (75%)		
- LIG	1/9 (11,1%)		

ND = Non Disponible

En analyse multivariée, la taille de la lésion apparaît indépendamment et significativement associée à la contributivité de l'EBUS-GS avec un odds ratio à 4,9 ([1,3 – 17,3] ; p=0,015). Un nombre de divisions bronchiques > 3 avant d'atteindre la bronche semble également associé à un moins bon rendement diagnostique sans toutefois atteindre le seuil de significativité (OR = 0,36 [0,1 – 1] ; p=0,55). Les données de l'analyse multivariée sont détaillées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs associés au diagnostic par EBUS-GS.

Caractéristiques	Odds –ratio (IC)	Valeur de p
Taille de la lésion : (< 2 cm ; 2-4 cm ; > 4 cm)	4,9 ([1,3 – 17,3])	0,015
Nombre de divisions bronchiques > 3	0,36 [0,1 – 1]	0,055

IV. DISCUSSION.

4.1. Généralités et complications.

Dans notre étude rétrospective monocentrique portant sur 66 patients de janvier 2013 à mars 2016, l'écho-endoscopie a permis d'obtenir un diagnostic chez près de la moitié des patients présentant une lésion pulmonaire périphérique. Pour les lésions de plus de 2 cm, présentant un signe de la bronche, un diagnostic a été obtenu dans 60,5% des cas par fibroscopie mini-sonde. L'EBUS-GS est donc un examen rentable pour le diagnostic de lésions pulmonaires périphériques, d'autant plus que cet examen peut être réalisé lors de la première fibroscopie et ainsi éviter la multiplication de gestes invasifs. Il s'agit de l'examen le moins invasif dans l'exploration de ces lésions pulmonaires périphériques avec un taux de complications totales de 9% dans notre étude, avec (3% d'hémoptysie avec bonne évolution et 1,5% de pneumothorax), ce qui est relativement élevé par rapport à la littérature puisque dans l'étude de Steinfort et al (23), une seule complication était survenue (sur 32 soit 3%) qui était

un pneumothorax. Dans une étude plus récente de Hayama et al (24), portant sur 965 lésions pulmonaires périphériques, le taux de complications totales était de 1,3% avec 0,8% de pneumothorax et 0,5% d'infections pulmonaires. Cependant l'EBUS-GS reste moins invasif que la ponction sous scanner avec un taux de complications totales de 27% avec 20% de pneumothorax dans l'étude de Steinfort et al (23) corrélée à l'étude de Rivera et al (1) avec un taux de pneumothorax de 30% et pouvant même atteindre 64% (25) et également moins invasif que l'exploration chirurgicale sachant que la morbidité induite par une résection atypique vidéo-assistée à visée diagnostique peut atteindre 9,6% selon les séries (1, 8, 9). Il est donc probable que cette technique se développe dans les années à venir, notamment si un dépistage organisé par tomodensitométrie du cancer bronchique chez les patients à risque est mis en place, comme c'est le cas dans d'autres pays (26). Plusieurs questions restent encore à préciser : utilisation d'une technique de repérage, quelles lésions pulmonaires périphériques biopsiées en mini-sonde ou en ponction sous scanner, intérêt thérapeutique ?

4.2. Utilisation d'une technique de repérage du nodule.

La sensibilité de l'EBUS-GS était de 51,8% dans notre étude alors que nous n'utilisons pas de technique de repérage. Dans la méta-analyse menée par Wang, elle était en moyenne de 70% (27). Cependant, dans son analyse, il groupait à la fois les EBUS-GS seuls ou réalisés avec fluoroscopie ou repérage par électronavigation. Parmi les auteurs utilisant l'EBUS-GS seul, les sensibilités varient avec pour Oki et al (18), un diagnostic obtenu dans 69% des cas alors qu'Eberhardt (28) atteignait un taux de rentabilité de 46% pour des lésions inférieures à 2 cm, Ishida de 64,4% (16) et plus récemment Mudambi de 73% (29).

Lorsque l'EBUS-GS a été développé pour l'exploration de lésions pulmonaires périphériques, de nombreuses équipes ont utilisé en parallèle la fluoroscopie afin de s'assurer que le matériel servant à prélever la lésion se trouvait bien en position intra-tumorale (30). Actuellement, cette technique disparaît du fait de l'irradiation du patient et du personnel, de l'allongement de la durée d'examen et devant l'absence d'amélioration de la sensibilité diagnostique comme dans l'étude de Yamada et al avec 67% de diagnostic avec cette technique (31).

Une autre technique, la navigation électromagnétique (NEM), a été également couplée à l'EBUS-GS. Oshige avait testé la technique par EBUS-GS comparativement à l'EBUS-GS couplé à la navigation virtuelle. Il avait montré que la sensibilité était sensiblement identique avec 84,2% pour la technique couplée à la navigation virtuelle versus 80% sans guidage. En

revanche, la durée pour déterminer la position de la biopsie était significativement inférieure dans le groupe avec NEM ($5,54 \pm 0,57$ min versus $9,27 \pm 0,86$ min) (32).

Une dernière technique peut être utilisée, l'endoscopie virtuelle guidée à l'aide d'un logiciel de pré-repérage. Tamyia a montré qu'en couplant le pré-repérage virtuel endo-bronchique avec le système Lung Point® et l'EBUS-GS, il obtenait un rendement diagnostique de 77,9% pour des lésions de moins de 30 mm (33).

Devant ces données contradictoires dans la littérature, il est difficile de déterminer à l'heure actuelle, la place de ces techniques de repérage de nodule même s'il semble que ces techniques améliorent peu la sensibilité diagnostique. Contrairement à la fluoroscopie qui tend à disparaître, la combinaison de techniques synergiques telles que la NEM ou l'endoscopie virtuelle avec l'EBUS-GS peuvent peut-être conduire à de meilleures performances dans le diagnostic de ces lésions pulmonaires périphériques au dépend d'une augmentation du coût de l'examen.

4.3. Les facteurs susceptibles d'influencer la visualisation échographique de la lésion.

Dans notre étude, la visualisation en échographie de la lésion était liée à la présence du signe de la bronche au scanner (90,4% vs 50% avec $p=0,002$) et à la taille de la lésion (60% pour les lésions < 2 cm vs 87,8% pour les lésions ≥ 2 cm avec $p=0,025$). Ces données sont concordantes avec la littérature. En effet, Huang (19) a montré que la taille apparaissait comme un facteur prédictif de visualisation échographique de la lésion en analyse univariée. En analyse multivariée, cette différence se maintenait en séparant les lésions à partir d'une taille de 2 cm. Dans le travail de Tay et al (34), la taille de la lésion (supérieure ou égale à 20 mm versus inférieure à 20 mm), l'origine maligne et sa distance par rapport au hile (inférieure ou égale à 50 mm versus supérieure à 50 mm) apparaissaient comme des facteurs prédictifs de visualisation, avec cependant une utilisation de la scopie. Concernant le signe de la bronche, plusieurs études ont déjà démontré que le signe de la bronche était corrélé à la visualisation de la lésion en échographie (35, 36).

4.4. Les facteurs susceptibles d'influencer l'obtention d'un diagnostic positif.

Dans notre étude, nous avons montré que la contributivité de la fibroscopie avec mini-sonde était corrélée à la taille du nodule, la topographie de la lésion, la présence du signe de la bronche, la visualisation d'une image échographique typique et enfin la proximité de la lésion.

Concernant la taille du nodule, nous avons retrouvé que les lésions de 20 mm et plus étaient diagnostiquées dans 63,4% des cas alors qu'aucune lésion (sur 10) inférieure à 20 mm n'a été diagnostiquée dans notre étude ($p < 0,0001$). Dans la littérature, Yoshikawa a montré que la taille apparaissait comme un facteur prédictif en analyse multivariée avec comme seuil 20 mm (21). Dans l'étude de Sasada (20), la taille combinée à la topographie influençaient la rentabilité diagnostique, ce qui n'était pas le cas quand elles étaient prises séparément. Les lésions périphériques de petite taille (< 30 mm) étaient moins diagnostiquées que les lésions de plus de 30 mm et les petites lésions centrales. A contrario, Eberhardt a montré que pour des lésions inférieures à 20 mm, on obtenait un diagnostic de 46% passant à 67% pour les lésions visualisées en échographie (22).

Concernant la topographie de la lésion, dans notre étude, on retrouve une tendance à une meilleure rentabilité pour les lésions situées dans le lobe supérieur droit, la lingula, le lobe moyen et la culmen, ce qui est contradictoire avec la littérature. Dans la méta-analyse de Steinfert (17), cinq études n'ont pas retrouvé de lien entre le résultat positif de l'examen et la localisation de la lésion. Par contre, Yamada a obtenu de meilleurs résultats pour les lésions du lobe moyen (31), Eberhardt pour celles localisées dans le lobe moyen et le lobe inférieur droit et Kurimoto pour les nodules situés dans le lobe supérieur gauche (35). Des études avec des effectifs très importants seraient nécessaires pour pouvoir répondre avec certitude à cette question compte tenu de la multitude de localisations possibles (6 bronches lobaires en distinguant culmen et lingula ou 19 bronches segmentaires).

Concernant le signe de la bronche et la visualisation d'une image échographique, ils sont habituellement associés à un meilleur rendement diagnostique. Dans la littérature, le signe de la bronche est corrélé au succès de la visualisation échographique de la lésion (36, 37), ce qui est également retrouvé dans notre étude. Eberhardt a montré que le taux d'examens contributifs dans son étude augmentait à 69% lorsque la lésion avait pu être visualisée en échographie (28). Dans la méta-analyse de Steinfert, la visualisation de la lésion augmentait la rentabilité de l'examen (17). De plus, Kurimoto a montré que le diagnostic était

plus aisément fait lorsque la sonde d'échographie était en plein centre de la lésion (image typique) plutôt que lorsqu'elle était adjacente à la lésion (image atypique) (35). Cette donnée a également été retrouvée dans l'étude de Huang (19). Nous avons retrouvé des résultats similaires puisque les lésions avec une image circonférentielle étaient diagnostiquées dans 67,5% des cas, alors qu'en cas d'image tangentielle le rendement diagnostique chutait à 20% ($p < 0,0001$).

Concernant la proximité de la lésion, nous avons retrouvé que les lésions les plus proches d'accès étaient significativement plus fréquemment diagnostiquées, puisque 73,9% des lésions situées à moins de 9 cm de la carène étaient diagnostiquées versus 32,1% pour les lésions situées à plus de 9 cm ($p = 0,005$). De plus, les lésions situées à 3 divisions bronchiques maximum étaient diagnostiquées dans 69% alors que celles situées à plus de 3 divisions bronchiques étaient diagnostiquées dans 27,3% ($p = 0,005$). Ces données sont concordantes avec les données de Huang où les lésions centrales étaient plus diagnostiquées que les périphériques (19) et celles de Sasada décrites ci-dessus (20). Steinfors a seulement mis en évidence une tendance significative pour les lésions inférieures à 6 cm du hile (38).

Dans notre étude, nous n'avons pas analysé le nombre de biopsies nécessaires mais cette donnée est bien décrite dans la littérature. En effet, Yamada a montré qu'en réalisant 2 biopsies, il obtenait une rentabilité de 80% et que cette dernière augmentait à 97% lorsqu'il réalisait 5 biopsies (31). Une étude plus récente de Guisier et al a montré la nécessité de réaliser au moins 3 biopsies pour la réalisation de l'analyse anatomopathologique et moléculaire (39).

Finalement, il n'existe pas un seul critère prédictif d'une bonne rentabilité diagnostique de l'EBUS-GS mais plutôt une combinaison de critères permettant une rentabilité performante de cette technique. En effet, il convient probablement de sélectionner les lésions de plus de 2 cm, présentant un signe de la bronche et plutôt proximales. L'endoscopiste doit s'efforcer à visualiser une image échographique typique et réaliser au moins 3 biopsies. Fielding a comparé la rentabilité diagnostique de l'EBUS-GS et de la ponction sous scanner. Il n'avait pas montré de différence significative entre la sensibilité de l'EBUS-GS et celle de la ponction sous scanner (67% versus 78% avec p non significatif) bien qu'il ait mis en évidence que la ponction sous scanner était plus performante pour les nodules de moins de 2 cm (80% versus 50%, $p = 0,05$) (40). Dans une autre étude, il a montré qu'il était préférable de ponctionner sous scanner, plutôt que par EBUS-GS, les lésions présentant un contact pleural (41). Il convient probablement donc de préférer la ponction sous

scanner pour les lésions péri-pleurales ou ayant un contact pleural et d'autant plus si ces lésions mesurent moins de 2 cm.

Concernant le coût, Steinfert a montré que les coûts de l'EBUS-GS et de la ponction sous scanner sont semblables pour chaque procédure (AU\$ 2724 par ponction sous scanner contre AU\$ 2748 par EBUS-GS) (38). Ce sont les coûts engendrés par la gestion des complications qui génèrent la plus grande différence de coût. Bien que la ponction sous scanner présente plus de complications et notamment de pneumothorax comme nous l'avons montré ci-dessus, un drainage thoracique est rarement nécessaire (42). Il convient de réaliser une étude médico-économique afin de répondre à cette question sur la différence de coût entre la ponction sous scanner et l'EBUS-GS. En revanche, bien qu'aucune étude n'ait pour l'instant comparé les coûts engendrés par la prise en charge chirurgicale et endoscopique, nous pouvons supposer que la chirurgie est probablement plus coûteuse en raison des coûts liés à l'hospitalisation, au matériel et au personnel nécessaire.

4.5. Rentabilité de l'analyse moléculaire.

Dans notre étude, 64% des cancers (tout type histologique confondu) ont pu bénéficier d'une recherche moléculaire. La recherche de mutations oncogéniques est actuellement recommandée chez les patients porteurs de carcinome bronchique non à petites cellules à prédominance non épidermoïde. Parmi les 11 adénocarcinomes diagnostiqués par mini-sonde, 9 ont pu bénéficier d'une recherche moléculaire soit 82% et tous ont obtenu un diagnostic moléculaire avec 7 KRAS positifs et 2 EGFR positifs. Dans la littérature, Guisier et al (39), ont dans leur série, réussi à réaliser une étude moléculaire chez 61% (118/193) des patients porteurs d'un adénocarcinome. Dans une autre étude de Tsai et al (43), portant sur une étude moléculaire sur les cellules tumorales restantes après inclusion standard à partir des prélèvements issus du brossage bronchique, une recherche de la mutation EGFR a pu être réalisée chez 80 des 84 patients soit 95,2%. Quand il comparait ces prélèvements à des prélèvements d'une autre nature, il obtenait un taux de concordance de 94%. Sur 19 patients sauvages d'EGFR et de KRAS, 2 mutations ALK ont été mises en évidence. L'ensemble de ces données indique donc que la réalisation d'analyse moléculaire est réalisable avec la fibroscopie mini-sonde. En cas d'impossibilité de réaliser une étude moléculaire, surtout s'il s'agit d'un adénocarcinome, il conviendrait de réaliser d'autres prélèvements par d'autres moyens ou de réaliser une étude des mutations oncogéniques par l'intermédiaire de l'ADN

des cellules tumorales circulantes dans le plasma, technique prometteuse en cours de développement (44).

4.6. Biais et limites de notre étude.

Les conclusions de notre étude sont limitées par notre faible échantillon et le caractère rétrospectif du recueil de données avec quelques données manquantes. Concernant le diagnostic de lésions bénignes, notre échantillon est trop faible pour pouvoir tirer des conclusions dans cette indication. De plus, il peut y avoir un intérêt thérapeutique à cette technique de fibroscopie par mini-sonde, pour la mise en place de marqueurs fiduciaires radio-opaques afin de guider une radiothérapie stéréotaxique. Cette technique n'est pas réalisée dans notre centre et n'a donc pas été étudiée.

V. CONCLUSIONS.

L'EBUS-GS est donc un examen rentable pour le diagnostic de lésions pulmonaires périphériques et il s'agit de l'examen le moins invasif dans l'exploration de ces lésions (contrairement à la ponction sous scanner qui présente un taux de complications non négligeables). Il convient probablement de sélectionner les patients en fonction des lésions qu'ils présentent : les lésions pour lesquelles une fibroscopie par mini-sonde semble avoir une rentabilité maximale sont : les lésions de plus de 2 cm, présentant un signe de la bronche et plutôt proximales. L'endoscopiste doit s'efforcer de visualiser une image échographique typique et réaliser au moins 3 biopsies. A contrario, il convient de préférer la ponction sous scanner pour les lésions péri-pleurales ou ayant un contact pleural et d'autant plus si ces lésions mesurent moins de 2 cm. L'utilisation de techniques de repérage du nodule semble apporter peu de bénéfice dans la littérature. La réalisation d'analyse moléculaire est tout à fait réalisable avec la fibroscopie mini-sonde.

Afin de confirmer ces résultats et de pouvoir émettre des recommandations claires, il convient de réaliser des études prospectives et multicentriques avec des effectifs plus importants.

L'EBUS-GS est le plus souvent réalisé dans un but diagnostique mais peut être aussi envisagé au cours de la prise en charge thérapeutique avec mise en place de marqueurs

fiduciaires permettant de repérer les lésions avant un traitement par radiothérapie stéréotaxique. Les perspectives de l'EBUS-GS sont vastes, avec notamment devant les avancées technologiques, la possibilité de réaliser des cryobiopsies bronchiques sur des lésions préalablement visualisées par EBUS-GS (45). Il peut s'agir d'une voie à développer pour l'amélioration des performances diagnostiques de l'EBUS-GS. Cette technique va être amenée à s'élargir afin de faire le diagnostic de nodules pulmonaires asymptomatiques qui seront visualisés sur des scanners thoraciques de plus en plus performants et réalisés, peut-être à l'occasion d'un dépistage organisé, chez des patients à risque de cancer broncho-pulmonaire.

VI. BIBLIOGRAPHIE.

1. Rivera MP, Mehta AC, American Collège of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd édition). Chest. 2007 Sep; 132(3 Suppl):131S-148S.
2. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2221-9.
3. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact sheets cancer, aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact%20sheets%20cancer.aspx)
4. Les données - Institut National Du cancer [Internet], [cited 2016 Mar 20]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/l-types-cancer/12-cancer-poumon/34-epidemiologie-du-cancer-du-poumon-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles/84-epidemiologie-poumon-france-essentielle.html>
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 4 août 2011 ; 365(5) : 395-409
6. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American Collège of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5):e93S - e120S.
7. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd édition). Chest. 2007 Sep; 132(3 Suppl):108S - 130S.
8. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american collège of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May 1;143(5_suppl):e142S - e165S.
9. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015 Aug;70Suppl2:i11-54.
10. Giuseppe Cardillo MR. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: A single-institution study on 429 cases. Ann Thorac Surg. 2003;75(5): 1607-11; discussion 1611-2.
11. Murasugi M, Onuki T, Ikeda T, Kanzaki M, Nitta S. The rôle of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of the small peripheral pulmonary nodule. Surg Endosc. 2001 Jul;15(7):734-6.

12. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. janv 2003;123(1 Suppl):115S - 128S.
13. Yamagami T, Nakamura T, Iida S, Kato T, Nishimura T. Management of pneumothorax after percutaneous CT-guided lung biopsy. *Chest*. avr 2002;121(4):1159-64.
14. Tsukada H, Satou T, Iwashima A, Souma T. Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jul;175(1):239-43.
15. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (≤ 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun; 180(6): 1665-9.
16. Ishida M, Suzuki M, Furumoto A, Tsuchihashi Y, Ariyoshi K, Morimoto K. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath increased the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(5):455-60.
17. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. avr 2011;37(4):902-10.
18. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Mon K, Kajikawa S. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy Using Novel Thin Bronchoscope for Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *J Thorac Oncol*. 2009 Oct;4(10): 1274-7.
19. Huang C-T, Ho C-C, Tsai Y-J, Yu C-J, Yang P-C. Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions. *Respirol Carlton Vic*. aott 2009;14(6):859-64.
20. Sasada S, Izumo T, Chavez C, Matsumoto Y, Tsuchida T. A new middle-range diameter bronchoscope with large channel for transbronchial sampling of peripheral pulmonary lesions. *Jpn J Clin Oncol*. sept 2014;44(9):826-34.
21. Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, Kanazawa K, Fukumoto S, Harada M, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. *Chest*. juin 2007;131(6):1788-93.
22. Eberhardt R, Ernst A, Herth FJF. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur Respir J*. dec 2009;34(6):1284-7.
23. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial. *Respir Med*. nov 2011;105(11):1704-11.
24. Hayama M, Izumo T, Matsumoto Y, Chavez C, Tsuchida T, Sasada S. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration*. 2015;90(2):129-35.
25. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, Zarogoulidis P, Drevelegas K, Katsikogiannis N, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis*. mars 2014;6 Suppl 1:S99-107.

26. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer. *Chest* 2013 May; 143(5 Suppl):e78S - e92S.
27. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of Guided Bronchoscopy for the Evaluation of the Pulmonary Nodule. *Chest*. 2012 Aug;142(2):385-93.
28. Eberhardt R, Ernst A, Herth FJF. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6): 1284-7.
29. Mudambi L, Ost DE. Advanced bronchoscopic techniques for the diagnosis of peripheral pulmonary lésions. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Apr 5;
30. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, et al. Randomized study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy: thin bronchoscopic method versus guide sheath method. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Mar;7(3):535-41.
31. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lésions. *Chest*. 2007 Aug;132(2):603-8.
32. Oshige M, Shirakawa T, Nakamura M, Mineshita M, Kurimoto N, Miyazawa T, et al. Clinical application of virtual bronchoscopic navigation System for peripheral lung lésions. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2011 Apr; 18(2): 196-202.
33. Tamiya M, Okamoto N, Sasada S, Shiroyama T, Morishita N, Suzuki H, et al. Diagnostic yield of combined bronchoscopy and endobronchial ultrasonography, under LungPoint guidance for small peripheral pulmonary lésions. *Respirol Carlton Vie*. 2013 Jul;18(5):834-9.
34. Tay JH, Irving L, Antippa P, Steinfert DP. Radial probe endobronchial ultrasound: factors influencing visualization yield of peripheral pulmonary lesions. *Respirol Carlton Vic*. janv 2013;18(1):185-90.
35. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lésions endoscopically. *Chest*. 2004 Sep;126(3):959-65.
36. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dépendent on the présence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest*. 2010 Dec; 138(6): 1316-21
37. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Asahina H, Kikuchi E, Asano F, et al. Factors related to diagnostic sensitivity using an ultrathin bronchoscope under CT guidance. *Chest*. 2007 Feb;131(2):549-53.
38. Steinfert DP, Liew D, Irving LB. Radial probe EBUS versus CT-guided needle biopsy for évaluation of peripheral pulmonary lésions: an économie analysis. *Eur Respir J*. 2013 Mar 1;41(3):539^17.

39. Guisier F, Salaiin M, Lachkar S, Lamy A, Piton N, Obstoy B, et al. Molecular analysis of peripheral non-squamous non-small cell lung cancer sampled by radial EBUS: Molecular analysis from r-EBUS samples. *Respirology*. 2016 Feb;n/a - n/a.
40. Fielding DI, Chia C, Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Brown IG, et al. Prospective randomised trial of endobronchial ultrasound-guide sheath versus computedtomography-guided percutaneous core biopsies for peripheral lung lésions. *Intern Med J*. 2012 Aug;42(8):894-900.
41. Fielding DIK, Robinson PJ, Kurimoto N. Biopsy site sélection for endobronchial ultrasound guide-sheath transbronchial biopsy of peripheral lung lésions. *Intern Med J*. 2008 Feb;38(2):77-84.
42. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol*. juill 2006;59(1):60-4.
43. Tsai T-H, Yang C-Y, Ho C-C, Liao W-Y, Jan I-S, Chen K-Y, et al. Multi-gene analyses from waste brushing specimens for patients with peripheral lung cancer receiving EBUS-assisted bronchoscopy. *Lung Cancer Amst Neth*. dec 2013;82(3):420-5.
44. Mok TSK, Wu Y-L, Soo Lee J, Yu C-J, Sriuranpong V, Sandoval-Tan J, et al. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 31 mars 2015;
45. Goyal R, Gogia P, Chachra V. Endobronchial Ultrasound-Radial Probe-Assisted Cryobiopsy for Peripheral Lung Mass: A New Way for Better Yield? *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2016 Jan;23(1):67-70.

**CRITERES PREDICTIFS DU RENDEMENT DIAGNOSTIQUE DES BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES ECHO-GUIDEES PAR
MINI-SONDE DANS LE CADRE DES LESIONS PULMONAIRES PERIPHERIQUES : ETUDE MONOCENTRIQUE,
RETROSPECTIVE AU CHU D'AMIENS**

RESUME

Introduction : Les prélèvements transbronchiques guidés par mini-sonde représentent une alternative diagnostique performante à la chirurgie ou aux ponctions transpariétales sous scanner pour le diagnostic des lésions pulmonaires périphériques. L'objectif principal est de déterminer des critères prédictifs associés à un meilleur rendement diagnostique.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude non interventionnelle rétrospective monocentrique sur tous les patients ayant bénéficié d'une fibroscopie mini-sonde au CHU d'Amiens de janvier 2013 à mars 2016. Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'un diagnostic histologique par biopsie pulmonaire transbronchique guidée par mini-sonde au moyen d'un cathéter-guide (EBUS-GS).

Résultats : Sur 66 patients inclus, 54 lésions ont été visualisées en échographie mini-sonde et 28 diagnostics positifs ont été obtenus grâce à cette technique : 25 cancers bronchiques, une métastase pulmonaire, une néoplasie hématologique lymphomateuse et une lésion bénigne tuberculeuse. Les facteurs significatifs ayant influencés la visualisation échographique de la lésion sont : la présence du signe de la bronche au scanner (90,4% vs 50% avec $p=0,002$) et la taille de la lésion (60% pour les lésions < 2 cm vs 87,8% pour les lésions ≥ 2 cm avec $p=0,025$) ; Ceux influençant le diagnostic positif étaient : la taille du nodule > 2 cm ($p<0,0001$), la présence du signe de la bronche ($p<0,0001$) et la visualisation d'une image échographique typique ($p<0,0001$) et enfin la proximité de la lésion (lésions situées à moins de 9 cm de la carène et maximum 3 divisions bronchiques ($p=0,005$)).

Conclusion : L'EBUS-GS est une technique sûre et rentable pour le diagnostic des lésions pulmonaires périphériques surtout si elles mesurent plus de 2 cm, présentent un signe de la bronche et sont plutôt proximales.

Mots clés : échographie endobronchique ; biopsie pulmonaire transbronchique écho-guidée ; lésions pulmonaires périphériques ; rentabilité diagnostique ; cancer pulmonaire

**PREDICTIVE CRITERIA OF THE DIAGNOSTIC YIELD BY ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED
TRANSBRONCHIAL LUNG BIOPSY FOR PERIPHERAL PULMONARY LESIONS: SINGLE-CENTER AND
RETROSPECTIVE STUDY AT AMIENS UNIVERSITY HOSPITAL**

SUMMARY

Background: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy (EBUS-TBLB) represents a powerful diagnostic alternative to surgery or CT-guided percutaneous needle biopsy for investigation of peripheral pulmonary lesions. The main objective was to identify predictive criteria associated with a better diagnostic yield for EBUS-TBLB.

Methods: We conducted a single-center retrospective non-interventional study including all patients who underwent Endobronchial UltraSonography-Guide Sheath (EBUS-GS) at Amiens University Hospital from January 2013 to March 2016. The primary endpoint was to obtain a histological diagnosis by EBUS-TBLB with guide sheath.

Results: Of the 66 included patients, 54 lesions were visualized by mini ultrasound probe and 28 positive diagnoses were obtained with this technique: 25 lung cancers, one pulmonary metastasis, one lymphoma and one tuberculosis lesion. The capacity to obtain an ultrasonographic visualization of the lesion was significantly influenced by: the presence of the bronchus sign on the CT scan (90.4% vs 50% with $p=0.002$) and the size of the lesion (60% for lesions < 2 cm vs 87.8% for lesions ≥ 2 cm; $p=0.025$). The diagnostic yield was significantly influenced by: nodule size > 2 cm ($p<0.0001$), the presence of the bronchus sign on the CT scan ($p<0.0001$), the visualization of a typical ultrasound image ($p<0.0001$) and finally the proximity of the lesion (lesions situated within 9 cm from the hull and up to 3 bronchial divisions ($p=0.005$)).

Conclusion: The EBUS-GS is a safe and an effective technique for the diagnosis of peripheral lung lesions especially if their size is over than 2 cm, if a bronchus sign can be observed on the CT scan and if they are not situated after the third bronchial division.

Key words: EBUS-radial Bronchoscopy; peripheral pulmonary lesions; Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy (EBUS-TBLB); diagnostic yield; lung cancer