



HAL
open science

Faisabilité de la biologie moléculaire sur les prélèvements endoscopiques avec guidage dans le cancer du poumon et impact sur la prise en charge

Maxime Robin

► **To cite this version:**

Maxime Robin. Faisabilité de la biologie moléculaire sur les prélèvements endoscopiques avec guidage dans le cancer du poumon et impact sur la prise en charge. *Pneumologie et système respiratoire*. 2021. dumas-03317601

HAL Id: dumas-03317601

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03317601v1>

Submitted on 10 Feb 2022

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.



UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER
UNIVERSITE DES ANTILLES – Hyacinthe BASTARAUD

THÈSE

Pour le diplôme d'état de Docteur en médecine

Titre :

**Faisabilité de la biologie moléculaire sur les
prélèvements endoscopiques avec guidage dans le
cancer du poumon et impact sur la prise en charge**

*Présentée par Maxime ROBIN
DES de Pneumologie*

Le 23 septembre 2020

Directeur de thèse :
Dr GUIBERT Nicolas

Président du Jury :

- Pr MAZIERES Julien : PU-PH, Pneumologie

Membres du Jury :

- Dr GUIBERT Nicolas : MCU-PH, Pneumologie
- Dr BASSET Céline : MCU-PH, Anatomopathologie
- Dr MHANNA Laurent : CCU-AH, Pneumologie
- Dr MEILLEROUX Julie : PH, Anatomopathologie
- Dr PLAT Gavin : PH, Pneumologie

Faisabilité de la biologie moléculaire sur les prélèvements endoscopiques avec guidage dans le cancer du poumon et impact sur la prise en charge

RÉSUMÉ :

Introduction : L'écho-endoscopie radiaire et la navigation électromagnétique (NEM) sont des techniques mini-invasives permettant de réaliser des prélèvements histologiques et cytologiques de lésions périphériques pulmonaires. Cependant l'analyse en biologie des multiples biomarqueurs pourrait être limitée sur ces petits prélèvements. L'objectif de ce travail est d'étudier la sensibilité de ces techniques, la faisabilité de la biologie moléculaire et l'impact sur la prise en charge du cancer du poumon.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective menée à l'Hôpital Larrey de Toulouse a analysé les données de 331 patients présentant un cancer bronchique et ayant bénéficié d'une endoscopie avec guidage comme examen de première intention en 2017 et 2018.

Résultats : La sensibilité globale était de 85,8% (73,8% pour l'histologie et 77,5% pour la cytologie seule) avec une taille médiane des lésions de 32mm. La biologie moléculaire, lorsque demandée, n'était pas faisable dans 30,9% des cas (58/188). L'analyse en immunohistochimie du PD-L1 était faisable dans 94% des cas (218/232). L'endoscopie s'est compliquée dans 1,5% des cas de pneumothorax (n=5) et dans 0,9% des cas d'hémoptysies (n=3). La survie globale médiane tous stades confondus était de 25.9 mois (95% IC [21.2 ;]). Il n'y avait pas de différence significative pour les stades avancés IIIB-IV concernant la durée avant progression et survie globale entre ceux ayant eu une biologie moléculaire ou non.

Conclusion : La mini-sonde et la NEM sont des techniques mini-invasives fiables avec une excellente sensibilité et très peu de complications mais donnant accès à des petits prélèvements ne permettant pas toujours de réaliser la biologie moléculaire. Il est important de multiplier les prélèvements pour ne pas méconnaître des mutations redevables de thérapies ciblées et de réaliser à chaque fois des prélèvements cytologiques. Nous n'avons pas mis en évidence de perte de chance significative lorsque le génotypage n'était pas faisable à la première endoscopie.

TITRE EN ANGLAIS : Feasibility of molecular biology on endoscopic sample with guidance in lung cancer and impact on management.

MOTS CLEFS : écho-endoscopie radiaire, navigation électromagnétique, sensibilité diagnostique, biologie moléculaire, faisabilité, cancer du poumon.

Université des Antilles
Faculté de médecine Hyacinthe BASTARAUD
97157 Pointe-à-Pitre

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Nicolas GUIBERT

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL - Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Harold MERLE	Ophthalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
CORDEL-WATTIER Nadège	Dermato-vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeur de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	Médecine générale

<u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u>	
Franck MASSE	Médecine générale
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT	Médecine générale

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury,
Monsieur le Professeur Julien MAZIERES,
Professeur des Universités

*Vous me faites l'honneur de présider ce travail et je vous en remercie.
Merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser une partie de mon
internat à Toulouse et de m'avoir guidé avec bienveillance dans cette
formation. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect.*

A notre Jury de Thèse,
Madame la Professeur Céline BASSET,
Maitre de conférences des Universités
Monsieur le Docteur Laurent MHANNA,
Chef de Clinique
Monsieur le Docteur Gavin PLAT,
Madame la Docteur Julie MEILLEROUX,

*Vous me faites l'honneur de juger notre travail et de siéger dans le jury.
Je vous en remercie profondément.*

A mon Directeur de Thèse,
Monsieur le Docteur Nicolas GUIBERT,
Maitre de conférences des Universités

*Merci d'avoir dirigé ce travail avec attention et pédagogie. Tu as été un
coach exemplaire et je t'en remercie. Merci d'avoir confirmé mon
intérêt pour la pneumologie et de m'avoir enseigné les techniques
endoscopiques.*

A mon coordinateur de DES,
Monsieur le Docteur Gilbert CADELIS,

*Merci de me suivre tout au long de ma formation et de m'avoir autorisé
à effectuer cette thèse à Toulouse.*

A ceux qui ont contribué à ma formation,

Mes chefs dans les services de pneumologie et de réanimation en Guadeloupe pour mon début d'internat, l'ensemble du personnel des services du CHU de Larrey pour leur bienveillance et gentillesse, Laurent et Nicolas pour leur sympathie et formation en oncologie thoracique, Guillaume et sa parfaite « séniorisation », et toute l'équipe sénior pour leur encadrement.

Merci à Léonor pour l'analyse statistique, ta disponibilité et ton aide ayant permis de mener à bien notre étude.

A ma famille :

A mes parents, pour leur amour et soutien sans égal, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes tontons, tatas, cousins et cousines, pour leurs soutiens et joie de vivre tellement appréciables depuis tant d'années.

A mes grands-parents, pour leur gentillesse nous donnant toujours envie de nous réunir avec eux et partager ces beaux moments.

A Mathieu et Vincent, pour nos péripéties mémorables et nos belles retrouvailles.

A Loïs, Tristan et Alison, pour leur bienveillance dans les moments difficiles.

A Marie Louise et François pour m'avoir aidé et accueilli comme leur fils en Guadeloupe.

A mes amis :

Aux Pipous de Tours, cette bande de copains incroyables, toujours là pour discuter, rire, pleurer, partir en vacances, faire la fête... Merci pour tous ces moments géniaux passés ensemble depuis 10 ans. Merci à Luc, Bapt, Gus, Vic, Xav, Thib, Julie, Marine, Omblin, Marie, Maud, Pauline, Chloé, Agathe, Alexia, Antho et les 2 Clément !

A Luna, qui même sans connaître la médecine a su me comprendre et me soutenir aux bons moments. Merci d'être ce pilier si important pour moi et de répondre toujours présente avec ce grand smile pour nos week-end de kiffeur.

A Laure et Max, mes plus vieux amis du monde et sur qui on peut toujours compter, on a fait du chemin ensemble et ce n'est pas fini !

A la « Timalerie », Greg, Kilian, Saïd, une découverte explosive avec 3 saisons guadeloupéennes de folie. Un pur plaisir de partager tous ces moments avec vous et qui plus est avec quelques verres de rhum !

Au bon Jean Mi, pour ces fous rires, sa peace attitude, et toutes ces aventures caribéennes partagées.

A Valentin et Jessica, ces amis en or toujours là quand il faut.

Aux autres amis antillais, Philippe, Jeanne, Arthur, Mélissa, Morgane, Roxanne, Julie, Florian, Mathilde, Thuan, Aude, Lauren qui ont rendu cette nouvelle vie incroyable.

Aux colocs Pierre, Marie, Clémence, pour ces « tuto thèse » si précieux, pour ces repas de qualité, ces sessions escalade, et pour avoir rendu ce confinement heureux. C'était un plaisir de vous voir au quotidien.

A la clique toulousaine, Hugo, Chloé, Morgan, Juliette, Quentin, Anna, Célia, Vickie, Marine, Cécile, Manu, Romane, Alexis, Geoffrey, Alix, Jade, merci pour votre accueil. Je vous attends aux Antilles.

A Vic, non pas merci pour ta motivation à travailler grâce à laquelle on serait thésé en 2026 mais plutôt merci pour les traquenards rando Pico, canyoning, ski, kite et autres rides en tout genre qui sont tellement cool !

Au chef Antoine Magnan, pour ce rire sans limite et ses soirées mémorables.

A mes co-internes :

A Mathilde, JB et Jean Mi, la fine équipe pneumo Gwada et cette belle découverte amicale. On se retrouve pour monter une clinique (ou un bar) quand vous voulez !

A Célia, Lucile et Emily, cette team de choc en arrivant à Toulouse, ces amies que j'aimerais bien ramener dans la valise.

A Lookman, Thibaut, Jean, Merouane, Simon, Romane, Vincent, Clément pour leur entraide, solidarité, les bons foots et les « jeudis bière ».

A Lyse, pour m'avoir fait venir à Toulouse et donné ses bons conseils avisés.

Et à Gabi bien sûr, ce frère avec qui je suis parti aux Antilles et qui nous a quitté. Tu resteras à jamais dans nos cœurs.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	11
II. CONTEXTE DE L'ETUDE.....	12
2.1 Biomarqueurs et thérapies ciblées.....	12
2.1.1 Le récepteur du facteur de croissance épidermoïde (<i>EGFR</i>).....	12
2.1.2 La translocation <i>ALK</i> et <i>ROS1</i>	13
2.1.3 La mutation <i>BRAF</i>	13
2.2 Les immunothérapies.....	13
2.3 Prélèvements radio-guidés pour les lésions périphériques.....	14
2.4 Les techniques endoscopiques des lésions périphériques.....	15
2.4.1 La bronchoscopie souple.....	15
2.4.2 L'écho-endoscopie radiaire (rEBUS).....	16
2.4.3 La navigation électromagnétique (NEM).....	17
2.4.4 Archimedes® ou Bronchus Trans Parenchymal Nodul Acces (BTPNA).....	18
2.4.5 Robot Monarch™.....	19
2.5 La biopsie liquide pour la caractérisation des nodules.....	20
2.6 Limites et avantages des différentes approches.....	20
III. MATERIEL ET METHODE.....	23
3.1 Méthodologie de l'étude.....	23
3.2 Population.....	24
3.3 Déroulement de l'étude.....	24
3.4 Analyse des prélèvements endoscopiques.....	25
3.5 Critères de jugements.....	26
3.6 Aspect éthique.....	27
3.7 Analyse statistique.....	27
IV. RESULTATS.....	28
4.1 Descriptif de la population étudiée.....	28
4.2 Caractéristiques des lésions.....	29
4.3 Mutations et PD-L1.....	30
4.4 Rendement diagnostique.....	31
4.5 Biologie moléculaire.....	33
4.6 Traitements.....	33
4.7 Rebiopsies.....	34
4.8 Survie.....	35
V. DISCUSSION.....	41
VI. CONCLUSION.....	44
VII. BILIOGRAPHIE.....	45

ABRÉVIATIONS

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

PD-L1 : Programmed cell Death Ligand-1

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

rEBUS : radial Echo-endoscopie Bronchique à Ultra-Sons

Mini-sonde : autre terme pour désigner la rEBUS

NEM : Navigation Electro-Magnétique

BTPNA : Bronchoscopic Trans-Parenchymal Nodule Access.

NGS : Next Generation Sequencing

IHC : Immunohistochimie

FISH : Fluorescence In Situ Hybridation

NF : Non-Fumeur

PA : Paquet-année

I. INTRODUCTION

Actuellement le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme. Il se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France.

Les progrès thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules, qui représente 85% des formes histologiques, ont permis une nette amélioration de la survie globale des patients. Notamment pour les stades métastatiques, les thérapies ciblées, qui bloquent un mécanisme de croissance propre aux cellules cancéreuses (addiction oncogénique), et l'immunothérapie qui va réactiver les défenses immunitaires contre la tumeur.

Mais ces nouvelles thérapeutiques s'adressent à des patients sélectionnés et nécessitent la recherche de bio-marqueurs de plus en plus nombreux. Il s'agit de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales étudiées par immunohistochimie pour l'immunothérapie ou la recherche de mutations des gènes *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *MET*, *HER2* ou de réarrangements des gènes *ALK* et *ROS1* pour les thérapies ciblées.

La modification de l'épidémiologie du cancer du poumon en faveur de l'adénocarcinome nécessite le développement de techniques moins invasives que la ponction sous scanner pour accéder aux nodules périphériques.

De plus la détection précoce de nodules pulmonaires solitaires devrait augmenter avec l'avènement probable du dépistage par scanner thoracique des populations à risque, après les résultats positifs des deux grands essais randomisés américain NSLT(1) et européen NELSON(2).

Pour toutes ces raisons, le rôle de la bronchoscopie s'est récemment amplifié à travers le développement de techniques endoscopiques capables d'accéder aux lésions périphériques. Mais ces techniques utilisant des outils de petit calibre donnent accès à des prélèvements de plus petite taille que les prélèvements radio-guidés (3)(4)(5). De plus il a été montré que la quantité de cellules tumorales était positivement associée au taux de succès des tests détectant les mutations (6).

Il existe donc actuellement un paradoxe entre un nombre croissant de cibles à tester, et le développement de techniques endoscopiques mini-invasives donnant accès à des prélèvements de petite taille.

La rentabilité de ces petits prélèvements pour l'analyse en biologie moléculaire a été peu étudiée, semble limitée et l'impact sur la prise en charge du patient reste inconnu.

Notre objectif est donc d'étudier, au-delà de la rentabilité diagnostique des biopsies distales guidées par échographie radiaire et navigation électromagnétique, l'impact de la faisabilité d'une analyse moléculaire sur la prise en charge ultérieure à travers le choix du traitement de première ligne, la durée avant progression et la survie globale.

II. CONTEXTE DE L'ETUDE

Afin de comprendre les enjeux et conséquences thérapeutiques de la recherche de bio-marqueurs sur les prélèvements endoscopiques dans le cancer bronchique non à petites cellules nous rappelons les principaux biomarqueurs et thérapies ciblées correspondantes, ainsi que l'immunothérapie et ses marqueurs de réponse. De plus nous verrons les différentes techniques endoscopiques permettant de prélever ces lésions afin d'obtenir le type histologique de cancer.

2.1 Biomarqueurs et thérapies ciblées

Les altérations génomiques rapportées ci-dessous provoquent une « addiction oncogénique », c'est à dire la dépendance de la cellule cancéreuse à cette anomalie pour sa croissance et sa survie (7).

2.1.1 Le récepteur du facteur de croissance épidermoïde (*EGFR*)

EGFR un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale. La fréquence des mutations de ce gène

est significativement accrue chez les non-fumeurs, les asiatiques (30 à 50% contre 15% chez les caucasiens) et les femmes (8). Les molécules utilisées comme le gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, vont inhiber l'activité tyrosine kinase et entraîner des réponses tumorales profondes (9)(10)(11).

2.1.2 La translocation *ALK* et *ROS1*

C'est une altération génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre deux chromosomes non homologues *EML4* et *ALK* créant un gène de fusion et des protéines chimériques aboutissant à l'expression d'une activité tyrosine kinase. Cette protéine aura le même rôle de prolifération cellulaire tumorale et de résistance à l'apoptose. Ce réarrangement *EML4-ALK* est également une « addiction oncogénique ».

Environ 5% des patients atteints d'un adénocarcinome sont porteurs de cette altération avec une prédominance là encore chez les non ou petits fumeurs. De nombreuses molécules anti *ALK* ont été développées, comme le crizotinib, l'alectinib, le ceritinib ou encore le lorlatinib (10)(11).

Le réarrangement *ROS1* se retrouve le plus souvent chez les jeunes patients non ou petits fumeurs. Le crizotinib ou encore l'entrectinib ont une efficacité remarquable (12)(13).

2.1.3 La mutation *BRAF*

Cette mutation code pour une protéine qui participe à la signalisation de la croissance cellulaire. On peut également proposer pour les patients porteurs de la mutation *BRAF V600E* un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase avec l'association dabrafenib (inhibiteur de *BRAF*) et trametinib (inhibiteur de *MEK*) (14).

2.2 Les immunothérapies

Apparus depuis une dizaine d'années, ces nouveaux traitements ont révolutionné le traitement du cancer grâce à la découverte du point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 et le développement d'anticorps le ciblant.

Notre système immunitaire est régulé par des points de contrôles immunitaires (« check point »). Les molécules clés dans ce point de contrôle sont le PD-1 (*Programmed cell Death-1*), exprimé à la surface des lymphocytes T, et son ligand le PD-L1 exprimé par les cellules tumorales.

Les anti-PD1 et anti PD-L1, en rompant la liaison avec leur ligand, permettent au système immunitaire de reconnaître les cellules tumorales et de les détruire.

Le taux de réponse à l'immunothérapie est renforcé par l'expression de PD-L1. En effet dans l'essai Keynote 024, le pembrolizumab a montré sa supériorité sur la survie sans progression et la survie globale par rapport à la chimiothérapie pour les tumeurs avec expression de plus de 50% de PD-L1(15).

D'autres immunothérapies peuvent être utilisées comme le nivolumab et l'atézolizumab.

L'immunothérapie marque donc un changement de paradigme dans le traitement du cancer : on ne cherche plus à détruire directement les cellules tumorales mais à rétablir une réponse immunitaire efficace pour lutter contre les éléments anormaux de l'organisme.

Mais l'amplitude de la réponse est corrélée à un certain nombre de biomarqueurs comme l'infiltration en lymphocytes cytotoxiques du microenvironnement tumoral, la charge mutationnelle tumorale ou encore l'expression de PD-L1 par les cellules cancéreuses, ce dernier étant le plus validé. Les prélèvements tumoraux doivent donc être de qualité suffisante et certaines données suggèrent que les prélèvements de petites tailles ou cytologiques peuvent sous-estimer l'expression de PD-L1 (16)(17).

Nous rapportons dans les prochains chapitres les techniques disponibles pour ces prélèvements.

2.3 Prélèvements radio-guidés pour les lésions périphériques

Il s'agit de l'examen majeur permettant de prélever une lésion par voie percutanée. Après anesthésie locale une aiguille à biopsie est introduite entre les côtes jusqu'à la lésion intra-parenchymateuse sous repérage par scanner (18). Cette technique est la référence pour les ponctions de nodules périphériques avec une rentabilité,

spécificité et sensibilité entre 92 et 98% (4)(19)(20). Elle permet d'obtenir des prélèvements de bonne qualité avec un bon volume de tissu tumoral avec des aiguilles de 18 à 22G, et permet une analyse en biologie moléculaire pour 97% des cas (4)(21).

Mais cette technique n'est pas dénuée de risque. Elle peut se compliquer de pneumothorax dans 10 à 30% des cas, d'hémorragie intra-alvéolaire, et plus rarement d'embolie gazeuse (4)(22). Le rendement est cependant moins bon pour les nodules de moins de 15mm et plus éloignés de la plèvre (23).

2.4 Les techniques endoscopiques des lésions périphériques

La bronchoscopie est au cœur de la prise en charge pour le diagnostic du cancer du poumon et reste le standard pour prélever les lésions proximales. Durant les 15 dernières années se sont développées de multiples techniques pour accéder aux lésions plus périphériques et difficiles d'accès. Le calibre des endoscopes réduit, l'ajout de l'échographie radiaire, le couplage à l'imagerie tomodensitométrie en direct, tous ces progrès techniques vont permettre à l'endoscopiste une meilleure visibilité et accessibilité de la lésion pour réaliser des biopsies.

2.4.1 La bronchoscopie souple

Cet examen permet d'effectuer de large prélèvement de lésions endobronchiques proximales sous contrôle visuel jusqu'à la 3^{ème} ou 4^{ème} division bronchique. Le calibre standard est de 5,9mm mais des calibres plus fins existent (bronchoscopes fin de 3,5 à 4mm, ultrafin de 3mm) permettant d'accéder aux lésions plus distales (24)(25), et avec un meilleur rendement diagnostique principalement pour les lésions inférieures à 3cm (26)(27). En effet la bronchoscopie conventionnelle a un rendement diagnostique de moins de 20% pour les nodules périphériques inférieurs à 2cm (28).

Mais le nombre de cellules tumorales obtenu avec les outils adaptés aux bronchoscopes fins est significativement plus faible que sur le calibre normal (5) et sera donc l'une de nos problématiques.

2.4.2 L'écho-endoscopie radiaire (rEBUS)

L'apparition de l'ultrason a considérablement facilité l'accès endoscopique aux lésions pulmonaires et aux ganglions intrathoraciques (29).

Un cathéter de 2 à 2,8mm de diamètre contenant une sonde échographique (« mini-sonde »)(30) est introduit par le bronchoscope permettant d'obtenir une image d'ultrason à 360°. Lorsque l'on se situe en regard de la lésion celle-ci apparaît alors hypo-échogène par rapport au parenchyme pulmonaire et on peut réaliser avec une pince à biopsie, une brosse ou une aiguille des prélèvements histologiques et cytologiques (**Figure 1**). Steinfert et al retrouvait dans sa méta-analyse sur 16 études et 1420 patients une sensibilité de 73% (100% de spécificité) pour l'endoscopie radiaire écho-guidée dans le cancer du poumon. A noter que celle-ci passe de 77,7% pour des lésions supérieures à 2cm à 56,3% pour des lésions inférieures à 2cm (31). Ali et al montrait un rendement diagnostique global sur 57 études de 70,6% (32).

Les prélèvements histologiques sont obtenus par la biopsie. Il est également possible de réaliser un brossage de la bronche concernée ainsi qu'une rinçure du cathéter utilisé afin d'en analyser la cytologie (**Figure 2**) (33).

Plusieurs facteurs vont participer au rendement diagnostique de cette technique. La taille de la lésion et le « signe de la bronche » au scanner (lésion drainée par une bronche), ont les valeurs prédictives positives les plus fortes (34)(35)(36). La position centrale de la sonde dans le nodule aura un rendement de 84% comparée à une image adjacente ou dite « polaire » qui sera de 48% (37)(32). Ou encore le caractère en verre dépoli qui est mal visualisé en échographie (34)(35).

L'avantage de cette technique est également son faible taux de complication. Dans la méta-analyse de Ali et al le taux de complication était de 2,8% principalement due aux pneumothorax avec 0,2% de recours au drainage thoracique (32).

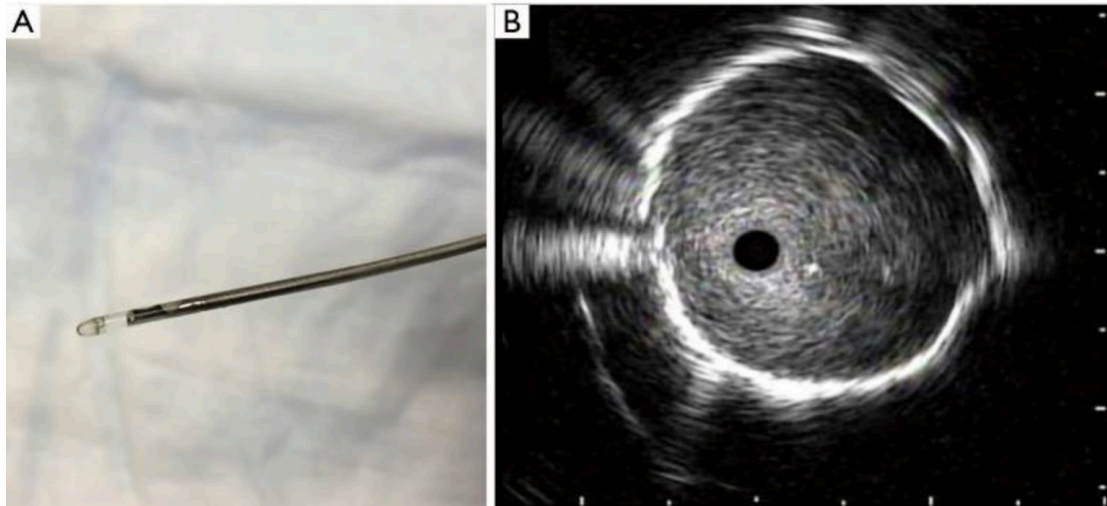


Figure 1 : Sonde échographique de la rEBUS (A) et image centrée autour de la sonde d'un nodule pulmonaire avec renforcement hyperéchogène périphérique (B).



Figure 2 : Schéma d'un brossage d'un nodule après positionnement du cathéter sous contrôle échographique.

2.4.3 La navigation électromagnétique (NEM)

Cette nouvelle technique permet de se déplacer à l'intérieur des bronches grâce à un guidage électromagnétique externe permettant d'aller jusqu'à la périphérie de l'arbre bronchique, non accessible en bronchoscopie souple traditionnelle (38) (39). Elle nécessite un logiciel spécifique, qui avec le scanner et le repérage de la tumeur, va créer un trajet virtuel pour l'endoscopie. Une fois le patient installé sur la table d'examen avec une plaque magnétique dans le dos, le logiciel va aligner le scanner préenregistré avec la position exacte du patient dans l'espace et l'endoscopiste pourra alors réaliser sa navigation bronchique jusqu'à la cible (**Figure 3**).

L'étude prospective multicentrique NAVIGATE sur 1157 patients retrouvait un rendement diagnostique de 73% (40). La méta-analyse de McGuire et al retrouvait une sensibilité de 70,7% pour la NEM et 70,5% pour la rEBUS pour la détection de cancer pulmonaire (41).

Étant donnée la complexité de cette technique, l'indication reste pour les prélèvements chez les patients à haut risque de pneumothorax, à savoir ceux présentant de l'emphysème, une fibrose pulmonaire ou une insuffisance respiratoire chronique. L'inaccessibilité par rEBUS avec des virages trop importants pour atteindre la lésion ou une composante en verre dépoli (mal visualisée en échographie) en sont aussi des indications (42).

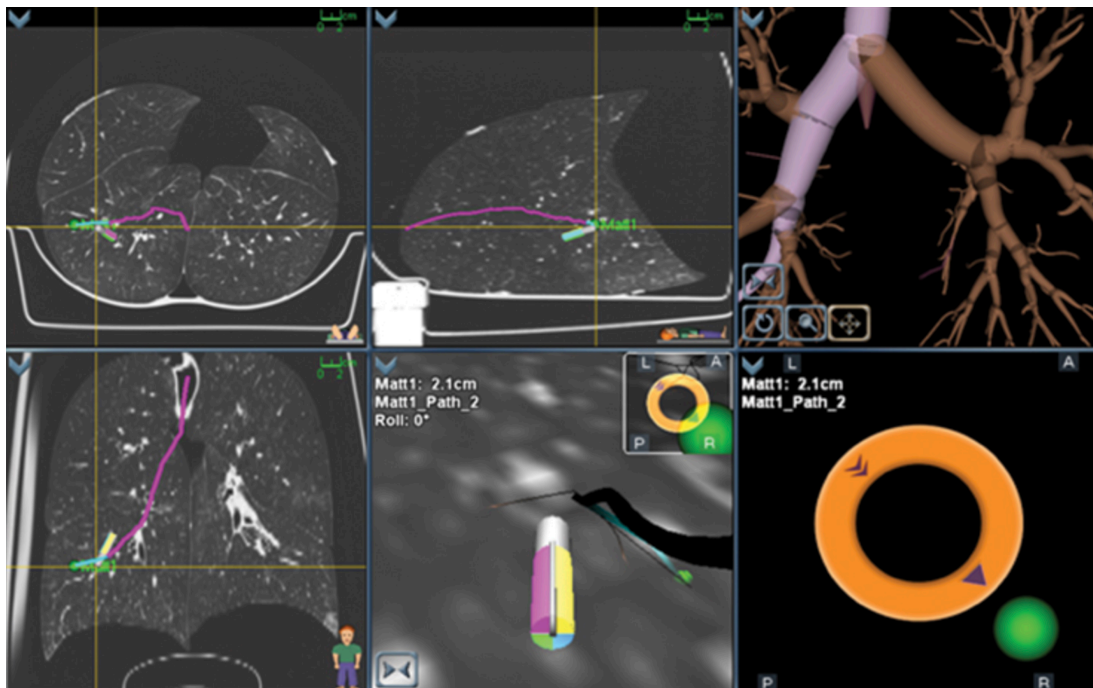


Figure 3 : NEM avec le trajet virtuel sur le scanner et l'orientation du fibroscope en temps réel.

2.4.4 Archimedes® ou Bronchus Trans Parenchymal Nodul Acces (BTPNA)

C'est une technique de navigation virtuelle permettant une nouvelle approche d'une lésion périphérique sans contact avec une bronche (sans « signe de la bronche »). Le logiciel de navigation électromagnétique va créer un chemin virtuel pour accéder au nodule et un « point d'entrée » sur la muqueuse bronchique ou la ponction à l'aiguille devra être faite (**Figure 4**). Il reste ensuite à

traverser le parenchyme depuis ce point d'entrée jusqu'au nodule. Il montre aussi un doppler virtuel permettant d'éviter les vaisseaux. Cette technique a été validée sur une étude de 12 patients, 10 ont pu avoir un chemin virtuel modélisé et avec un rendement diagnostique de 100%. Aucun pneumothorax, hémorragie ou lacération du parenchyme n'ont été mis en évidence (43).



Figure 4 : Navigation virtuelle avec le logiciel Archimede ®.

2.4.5 Robot Monarch™

C'est une nouvelle technique endoscopique robot-assistée intégrant les données d'imagerie, une plateforme et endoscopes spécifiques. Le clinicien va guider l'endoscope à l'aide d'une manette et du contrôle instantané en imagerie 3D jusqu'à la lésion.

Cette technique a été étudiée sur une série de 165 patients, des biopsies ayant pu être obtenues et informatives pour 77,7% d'entre eux, et un diagnostic était précisé pour 69,1% des cas (44). Mais la limitation de son utilisation pourrait être due au long temps de préparation et de procédure ainsi qu'à son prix élevé.

2.5 La biopsie liquide pour la caractérisation des nodules

Le principe de la biopsie liquide est d'identifier les éléments dérivés de la tumeur (ADN, cellules tumorales, ARN et autres) circulant dans le sang ou d'autres liquides biologiques (45)(46). Elle est particulièrement pertinente dans le CBNPC pour détecter les altérations génomiques ciblables et suivre la réponse au traitement. Le dépistage de masse du cancer du poumon par scanner chez les patients à risque a montré une diminution de la mortalité à 10 ans de 26% chez les hommes et 41% chez les femmes (2)(47), mais aussi un taux important de faux positifs menant à des gestes invasifs à risque de complication (biopsie, chirurgie) (1). D'où l'importance que pourrait avoir la détection de l'ADN tumoral circulant lors de la découverte de nodule par dépistage. Mais ceci est limité par le faible taux, voir l'absence, d'ADN circulant au stade précoce de la maladie. En effet la plateforme de génotypage plasmatique la plus sensible (CAPP-seq) en détecte seulement 50% aux stades I (48) mais a une sensibilité accrue de 100% aux stades II et III. De plus l'autre limitation vient du fait que le cancer du poumon ne présente pas de marqueur protéique circulant spécifique et déterminer l'origine pulmonaire de la néoplasie n'était possible que dans 39% des cas, contre 84% pour le cancer colorectal par exemple (45). La biopsie liquide est un moyen non invasif utile à tous les stades du CBNPC par le dépistage initial, l'initiation d'un traitement systémique par thérapie ciblée ou immunothérapie, la surveillance de la réponse au traitement, le génotypage de résistance et la détection de rechute (45).

2.6 Limites et avantages des différentes approches

Les techniques endoscopiques mini-invasives sont donc en plein développement et vont permettre de prélever des nodules distaux. Nous avons vu que de multiples approches possibles existent, sans recommandations bien définies quant à la supériorité d'une technique à l'autre. Le choix de la meilleure dépendra donc de la taille du nodule, de la localisation, du rapport bénéfice risque, de l'expérience du praticien et du rapport coût efficacité.

Un autre facteur va probablement influencer ce choix, il s'agit de la faisabilité de la biologie moléculaire et de l'immunohistochimie sur ces prélèvements de petite taille.

On peut voir dans la méta-analyse de Han et al que la rentabilité diagnostique de la rEBUS combinée à la NEM est de 75% contre 93% pour les ponctions transthoraciques sous scanner (49) avec une différence accrue pour les nodules inférieurs à 2cm (66% par les techniques endoscopiques contre 92% pour les ponctions radio-guidées).

Concernant la survenue de pneumothorax après prélèvement radio-guidé l'incidence était de 15 à 50% dans cette méta-analyse avec un recours au drainage thoracique dans 5% des cas. Avec la rEBUS en revanche la survenue d'hémoptysie et de pneumothorax était inférieure à 1% (50). Ces proportions de complications moindres pour les techniques endoscopiques sont confirmées par de multiples études (23)(51)(52).

L'étude de Kim et al rapporte une concordance entre prélèvements par rEBUS et pièce opératoire de 97% pour la recherche d'*EGFR* et de 100% pour *ALK* (53). Cette technique semble donc être utilisable pour l'analyse en biologie moléculaire.

Concernant la fiabilité et la reproductivité de l'analyse du pourcentage de PD-L1, Ilie et al ont montré une discordance entre les biopsies pulmonaires endoscopiques, guidées par scanner et les biopsies ganglionnaires trans-bronchiques, comparées aux pièces de résection chirurgicale (17). Ceci évoque une certaine hétérogénéité tumorale qui pourrait fausser l'interprétation d'un unique prélèvement. Mais cette discordance n'a jamais été étudiée sur les biopsies par rEBUS.

L'étude de Guisier et al retrouvait une faisabilité de la biologie moléculaire à 79% (54), similaire à l'étude de Good et al qui était de 81% (55). Dans l'étude de Guisier, sur les 23 prélèvements où la biologie moléculaire n'était pas faisable 5 mutations avaient été retrouvées ultérieurement. Cette même étude montrait que la recherche d'*EGFR* sur les biopsies trans-thoraciques sous scanner était possible dans 90% des cas. Elle était de 98,7 % pour ce même critère dans l'étude de Chen et al (20).

Concernant le brossage à travers le cathéter, Tsai et al retrouvaient une rentabilité de 69% pour le diagnostic de cancer et 95% pour le génotypage de l'*EGFR* et *KRAS* (56). Yu et al montraient que l'analyse de l'*EGFR* sur le brossage n'était pas faisable par manque de matériel

pour 5% des cas (33). Dans une autre étude 7% des prélèvements par brosse n'avaient pas pu être analysés en biologie moléculaire (57).

Pour la NEM, l'étude NAVIGATE retrouvait un génotypage faisable dans 80% des cas (40).

De plus la taille de la pince à micro-biopsie semble influencer cette faisabilité. En effet Guisier et al ont utilisé un calibre de 1,5mm avec une faisabilité de 79% alors que Moon et al analysaient l'*EGFR*, *ALK* et *PD-L1* dans 94 à 100% des cas avec un calibre de 1,8mm (34). Tsunoda et al ont montré que le contenu tumoral est plus faible lorsque la rEBUS est utilisée en comparaison aux biopsies par bronchoscope de taille standard (5).

Peu d'études ont analysé la faisabilité de la biologie moléculaire sur la rEBUS. Elle est analysée sur des petits effectifs avec peu de gènes testés (33)(54)(57). Nous avons voulu étudier la faisabilité du génotypage plus large par NGS (« Next Generation Sequencing ») et de l'immunohistochimie sur une plus grande cohorte.

Dans notre pratique la mini-sonde est la technique de premier choix (**Figure 5**). La NEM qui est couteuse et consommatrice de temps n'est réservée que pour des cas particuliers ; lorsque la mini-sonde n'est pas adaptée, du fait d'un nodule en verre dépoli pur ou à des virages sur les dernières divisions bronchiques (puisque les cathéters de NEM sont angulés), lorsque la ponction radio-guidée est jugée à risque pour les patients avec un emphysème, une fibrose importante ou encore la proximité d'un vaisseau. Mais le choix de la technique est avant tout dépendant de l'expérience des équipes. D'après des données de méta-analyse récente, la sensibilité de la NEM est équivalente à celle de la mini-sonde (70,7% et 70,5% respectivement)(41).

Dans le cas où il n'existe pas de « signe de la bronche » la biopsie trans-parenchymateuse (BTPNA) par le logiciel Archimède sera utile.

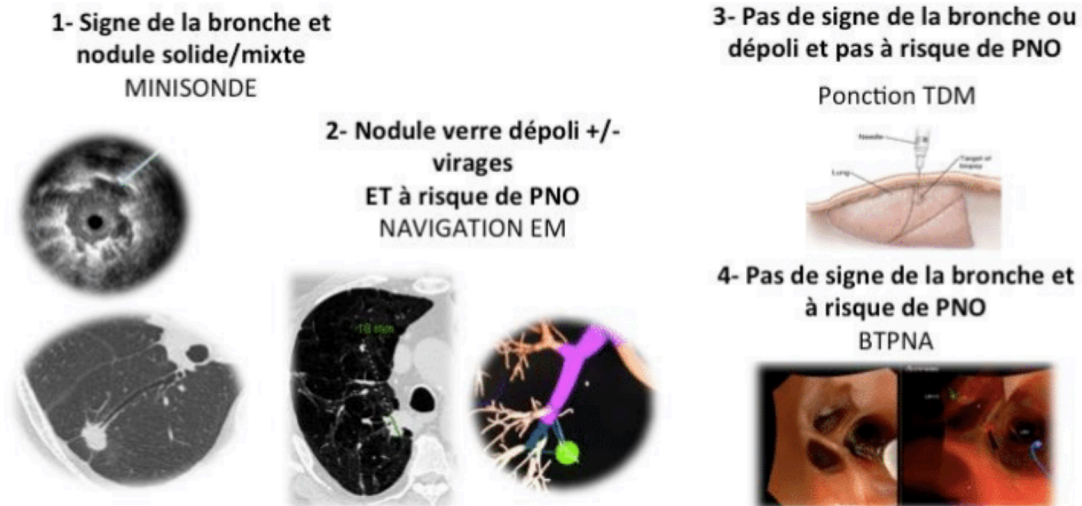


Figure 5 : Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic histologique d'un nodule (lorsque la chirurgie d'emblée n'est pas retenue).

La faisabilité de la biologie moléculaire sur les prélèvements endoscopiques distaux est probablement limitée par la petite taille des échantillons, mais très peu d'études sont rapportées à ce sujet. Un impact péjoratif de cette faisabilité limitée sur la réponse au traitement de première ligne est possible, une certaine proportion de patients étant traités en méconnaissant potentiellement une mutation redevable d'un traitement ciblé ou une expression forte de PD-L1. Mais ce lien entre faisabilité d'une analyse moléculaire exhaustive et la survie sans progression sous traitement de première ligne, et à fortiori la survie globale, n'a pas été étudié. Cette étude pourrait mettre en lumière les limites des prélèvements mini-invasifs endoscopiques dans le cancer du poumon.

III. MATERIEL ET METHODE

3.1 Méthodologie de l'étude

Cette étude a été menée sur une cohorte rétrospective monocentrique à l'Hôpital Larrey du CHU de Toulouse. Les patients inclus étaient ceux présentant un cancer bronchique et ayant eu une écho-endoscopie radiaire ou une navigation électromagnétique comme examen de première intention en 2017 et 2018.

3.2 Population

Parmi les rEBUS effectués à l'hôpital Larrey en 2017 et 2018 nous avons sélectionné les patients pour qui le diagnostic de cancer a été posé sur le prélèvement initial ou par la suite quel que soit le type de prélèvement effectué. Nous avons exclu les patients pour qui un autre diagnostic que le cancer avait été posé.

3.3 Déroulement de l'étude

Sur le premier prélèvement par rEBUS ou NEM, nous avons analysé le nombre de patients pour qui la cytologie (rinçure du cathéter et brossage intra bronchique) et l'histologie (biopsie tissulaire) avaient été réalisées. Lorsqu'elles étaient effectuées nous avons notifié le nombre de diagnostics rendus sur les prélèvements cytologiques et histologiques séparément et la sensibilité globale (histologie et cytologie combinées).

Parmi les prélèvements retrouvant des cellules tumorales (cytologie ou histologie) nous avons étudié le nombre sur lesquels l'analyse en biologie moléculaire était demandée et la proportion pour laquelle il était possible de le faire (faisabilité).

Concernant l'analyse en biologie moléculaire nous avons noté quelles mutations étaient retrouvées et quel était le pourcentage d'expression du PD-L1.

Nous avons ensuite noté quel traitement de première ligne avait reçu les patients en fonction du stade de leur maladie, du type histologique de cancer et des mutations activatrices.

Si les patients étaient opérés nous avons comparé le taux de PD-L1 retrouvé sur la pièce opératoire (quand il était analysé) et celui du prélèvement initial par rEBUS.

Quand le diagnostic n'avait pas pu être établi sur le premier prélèvement par rEBUS, nous avons étudié quelle autre technique avait été utilisée par la suite pour obtenir le diagnostic et dans quel délai.

Ensuite nous avons suivi de façon rétrospective l'évolution des patients, recherché la date de progression de leur maladie, le nombre de prélèvements effectués de nouveau par endoscopie ou par biopsie

liquide ainsi que les nouvelles mutations retrouvées. Et enfin nous avons étudié la durée de survie pour chaque patient depuis la date du premier prélèvement jusqu'à la date de décès ou la date de point en mai 2020.

Toutes les données sont issues des dossiers patients, extraits des plateformes Orbis et Oncomip, des comptes rendus de médecins spécialistes et généralistes et des avis de décès. Elles ont été anonymisées et recueillies dans une base de données.

3.4 Analyse des prélèvements endoscopiques

Les prélèvements ont été envoyés au service d'Anatomopathologie et Cytologie du CHU de Toulouse. En cas de diagnostic positif et de matériel suffisant, les prélèvements étaient envoyés au service de Biologie Moléculaire pour la recherche de mutation tel que l'*EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, ou encore la recherche de réarrangement de *ALK* et *ROS1* par l'immunohistochimie.

Cette recherche s'effectue avec des tests spécifiques de détection d'ADN cible comme le test Cobas® pour l'*EGFR*, ou HRM® pour *BRAF*, *cMET* et *HER2*. Il existe aussi des tests de détection plus large avec le séquençage à haut débit de l'ADN tumoral, ou « NGS » (Next Generation Sequencing). Cet automate permet d'analyser des milliers de séquences d'ADN en une seule fois. Mais ces techniques requièrent une quantité de matériel tissulaire suffisante : il faut un échantillon minimum de plus de 1mm² et un pourcentage de cellules tumorales de plus de 5% pour les techniques séquentielles et 3% pour les nouveaux tests de NGS. (7)

En pratique l'ADN est d'abord extrait de l'échantillon et amplifié. C'est l'*EGFR* qui est testé en premier avec le Cobas®, puis si la quantité et la qualité de l'ADN du tissu sont suffisantes alors le génotypage de plus de 20 gènes est effectué par le NGS.

L'immunohistochimie est une méthode qui permet de détecter des protéines ou autres antigènes dans les tissus en les exposants à des anticorps marqués dirigés contre des protéines cibles. C'est par cette technique que sont détectés les marqueurs PD-L1 (**Figure 6**), *ALK* et *ROS1*. L'IHC nécessite au moins une centaine de cellules tumorales pour obtenir une analyse contributive. Lorsque les protéines de fusion du réarrangement *ALK* et *ROS1* sont détectées de façon qualitative (contrairement au PD-L1 ou une valeur quantitative est

donnée) une hybridation in situ par FISH est réalisée pour vérifier cette séparation chromosomique (**Figure 7**).

Pour la biopsie liquide, seule la mutation *EGFR* est testée au CHU de Toulouse en routine.

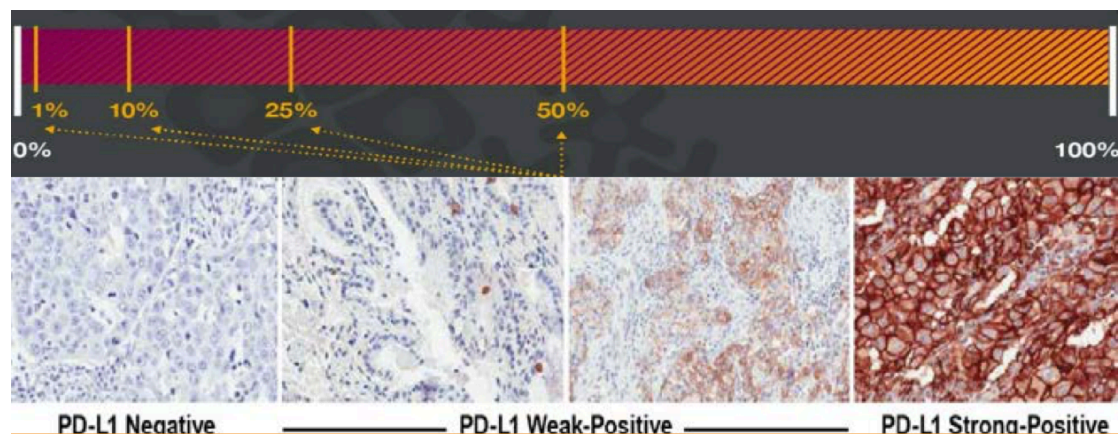


Figure 6 : Pourcentage de cellules tumorales marquées par PD-L1 en immunohistochimie.

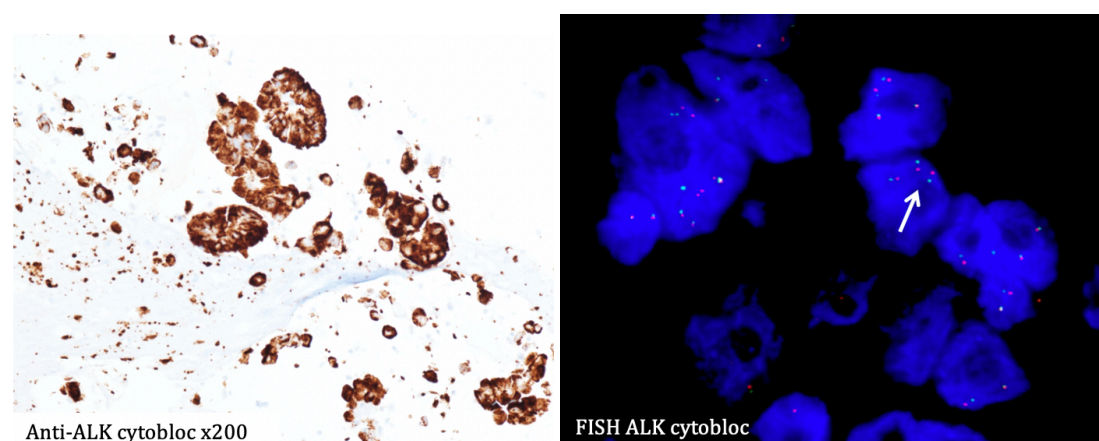


Figure 7 : Marquage en IHC d'anticorps dirigés contre ALK avec la confirmation en hybridation in situ (flèche blanche).

3.5 Critères de jugements

Les critères de jugements principaux étaient la faisabilité de la biologie moléculaire sur les prélèvements par rEBUS, la survie sans progression de la maladie en première ligne thérapeutique et la survie globale en comparant ceux ayant eu l'analyse de biologie moléculaire ou non.

Les critères de jugements secondaires étaient la rentabilité diagnostique des prélèvements par rEBUS, la concordance des résultats entre la mini-sonde et les prélèvements per opératoires

(taux de PD-L1, biologie moléculaire), le pourcentage de patients bénéficiant d'une nouvelle biopsie d'emblée ou lors de la progression de la maladie et les nouvelles mutations retrouvées au cours du suivi.

3.6 Aspect éthique

L'information des personnes concernées n'était pas matériellement possible du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Les patients ont eu accès au livret d'accueil expliquant que leurs données de soins pouvaient être utilisées à des fins de recherche en respectant leur anonymat et le secret médical.

3.7 Analyse statistique

L'analyse statistique des données anonymisées a été réalisée par une statisticienne de l'Oncopole de Toulouse.

Les données sont décrites à l'aide des statistiques usuelles : nombre de données manquantes, nombre et pourcentage de chaque modalité pour les variables qualitatives et, médiane, minimum, maximum et nombre de données manquantes pour les variables continues.

La comparaison entre les groupes est effectuée à l'aide du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables continues.

La comparaison entre les deux taux de PD-L1 (au diagnostic et sur le prélèvement chirurgical) a été faite à l'aide du test de Mac Nemar pour données appariées.

Pour toutes les analyses de survie, la date de référence est la date de l'endoscopie. La survie globale est définie par le délai entre la date de référence et la date de décès ou de dernières nouvelles (données censurées). La survie sans progression ou plus précisément le délai avant progression est défini par le délai entre la date de référence et la date du premier événement d'intérêt survenu : la progression sous 1^{ère} ligne thérapeutique ou le décès. Les patients sans événement d'intérêt sont censurés à la date de leurs dernières nouvelles. Tous les taux de survie sont estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Des analyses univariées sont réalisées à l'aide du test du logrank pour les variables qualitatives.

Une analyse multivariable avec la faisabilité de la biologie moléculaire ajustée sur la taille de la lésion a été réalisée à l'aide du

modèle à risques proportionnels de Cox. Le hazard ratio (HR) et l'intervalle de confiance à 95 % sont présentés pour chaque covariable.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 16 et tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil α à 5%.

IV. RESULTATS

4.1 Descriptif de la population étudiée

Nous avons analysé 331 patients ayant bénéficié d'une mini-sonde ou une NEM en 2017 et 2018 au CHU de Larrey en examen de première intention pour le diagnostic de cancer bronchique. L'âge médian était de 68 ans : 67,1% étaient des hommes, 13,9% étaient non ou petits fumeurs (moins de 10 paquets-années). Les caractéristiques sont détaillées dans le **Tableau 1**.

	N	(%)
Age à l'endoscopie (années) (n = 331)		
Median		68.0
(Range)		(42.0 : 87.0)
Age au diagnostic (n = 331)		
< 70 ans	177	(53.5%)
≥ 70 ans	154	(46.5%)
Sexe (n = 331)		
Masculin	222	(67.1%)
Féminin	109	(32.9%)
Tabac (n = 331)		
Non	28	(8.5%)
Oui	303	(91.5%)
Tabac (n = 331)		
Non fumeur	28	(8.5%)
Fumeur : <10PA	18	(5.4%)
Fumeur : 10-30PA	126	(38.1%)
Fumeur : >30PA	159	(48.0%)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

4.2 Caractéristiques des lésions

La taille médiane de la lésion était de 32mm [min-max : 9-100] et elle était supérieure ou égale à 30mm pour 205 patients soit 63,3%. Pour la NEM la taille médiane était de 16mm [min-max : 10-30]. Concernant le type histologique on retrouvait des adénocarcinomes et épidermoïdes respectivement chez 67,7% et 22,1% des patients, 2,7% avait un carcinome à petites cellules et 2,4% une tumeur carcinoïde (**Tableau 2**). Nous n'avons pas pu définir le type histologique pour 5 patients, 2 ont été traités sans diagnostic, 1 non traité en soins palliatifs et 2 ont été perdus de vue après la biopsie initiale. Dans notre cohorte, 39,5% des patients avaient un stade métastatique au moment du diagnostic, 24,7% un stade localement avancé (IIIA et IIIB) et 35,8% une lésion potentiellement résécable (I-IIIB).

	N	(%)
Taille lésion (mm) (n = 285)		
Median	32.0	
(Range)	(9.0: 100.0)	
Non connu	46	(16.1%)
Taille lésion (n = 316)		
<20mm	50	(15.8%)
≥20mm	266	(84.2%)
Taille lésion (n = 324)		
<30mm	119	(36.7%)
≥30mm	205	(63.3%)
Non connu	7	(2.1%)
Stade (n = 324)		
Stade I-II B	116	(35.8%)
Stade III A	43	(13.3%)
Stade III B	37	(11.4%)
Stade IV	128	(39.5%)
Non connu	7	(2.1%)
Type histologique (n = 331)		
Adénocarcinome	224	(67.7%)
Epidermoïde	73	(22.1%)
Carcinome à petites cellules	9	(2.7%)
Carcinoïde	8	(2.4%)
Indifférencié	6	(1.8%)
Carcinome neuroendocrine	4	(1.2%)
Autres	3	(0.9%)
Inconnu	5	(1.5%)

Tableau 2 : Caractéristiques des lésions et de la maladie.

4.3 Mutations et PD-L1

Nous avons retrouvé 17,7% de mutation de l'*EGFR* sur les 130 patients testés. Sur les 167 patients ayant bénéficié d'une analyse en immunohistochimie, on retrouvait 1,2% de réarrangement *ALK* et aucune mutation *ROS1*.

Il y avait également 31,7% de mutation *KRAS*, 4,3% de *STK11*, 4,8% de *BRAF*, 3,1% de *MET* et 0,8% de *HER2*. 6 autres mutations rares comme *MAP2K1*, *CDKN2A* ou *PTEN* étaient également présentes.

Concernant le marqueur PD-L1, l'analyse était faite pour 218 patients (65,9%). Lorsqu'elle était demandée il était possible de le réaliser dans 94% des cas (218/232). 49,5% avait un taux supérieur ou égal à

1% et 22,7% supérieur à 50%. L'analyse du marqueur PD-L1 a été faite sur 42,4% (36/85) des pièces opératoires.

La comparaison entre la valeur de PD-L1 sur la mini-sonde et sur les pièces opératoires montre une concordance de 100% pour les taux supérieurs à 50% (n=3). Bien qu'il y eût peu de sujet avec cette double analyse (n=15), on retrouve que ce marqueur tend à être sous-estimé sur la mini-sonde pour des taux inférieurs ou égaux à 1%. 3 patients avaient en effet un taux supérieur à 1% sur le prélèvement chirurgical alors qu'il était négatif sur la mini-sonde (**Tableau 3**).

PD-L1		Sur prélèvement chirurgical	
		≤ 1%	>1%
Sur rEBUS (n=15)	≤ 1%	7 (100%)	3 (37.5%)
	>1%	0 (0%)	6 (62.5%)

Tableau 3 : Concordance entre PD-L1 sur rEBUS et pièce opératoire (p=0.25).

4.4 Rendement diagnostique

Le rendement diagnostique global était de 87,1% (271/311) pour la mini-sonde et de 85,8% en incluant les 14 navigations électromagnétiques.

Nous avons observé une sensibilité des prélèvements histologiques seuls de 73,8% (234/317). Celle des prélèvements cytologiques étaient de 77,5% (234/302), 72,7% pour la brosse et 71% pour la rinçure (**Tableau 4**). Le diagnostic a été obtenu uniquement sur les prélèvements cytologiques pour 13,8% des patients. On notera que la brosse n'a pas été faite dans 13,6% des cas. La sensibilité de la NEM seule est de 57% (8/14).

6 patients n'ont pas eu de prélèvements lors du geste car la lésion n'était pas visible.

Nous avons également analysé la sensibilité de la mini-sonde et de la NEM en fonction du type histologique. Une faible différence était remarquée en faveur des adénocarcinomes avec une sensibilité de 89,9% (187/211) contre 83,1% pour les carcinomes épidermoïdes et 78,1% pour les autres types histologiques (p=0.08).

8 patients (2,4%) ont eu une complication au décours du geste, 5 (1,5%) ont présenté un pneumothorax dont 1 drainé, 3 (0,9%) des hémoptysies dont 1 hospitalisé pour surveillance.

	Total N = 331	Mini sonde N = 317	NEM N = 14
Diagnostic Super dimension (n = 14)			
Non	6 (42.9%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)
Oui	8 (57.1%)	0 (0.0%)	8 (57.1%)
Brosse (n = 331)			
Non fait	45 (13.6%)	43 (13.6%)	2 (14.3%)
Fait	286 (86.4%)	274 (86.4%)	12 (85.7%)
Diagnostic sur brosse si fait (n = 286)			
Oui	208 (72.7%)	203 (74.1%)	5 (41.7%)
Rinçure (n = 331)			
Non fait	59 (17.8%)	56 (17.7%)	3 (21.4%)
Fait	272 (82.2%)	261 (82.3%)	11 (78.6%)
Diagnostic sur rinçure si fait (n = 272)			
Oui	193 (71.0%)	190 (72.8%)	3 (27.3%)
Diagnostic sur Cytologie (n = 302)			
Oui	234 (77.5%)	229 (79.2%)	5 (38.5%)
Histologie (n = 331)			
Non fait	14 (4.2%)	14 (4.4%)	0 (0.0%)
Fait	317 (95.8%)	303 (95.6%)	14 (100.0%)
Diagnostic sur histologie si fait (n = 317)			
Oui	234 (73.8%)	228 (75.2%)	6 (42.9%)
Diagnostic sur Cytologie et/ou Histologie (n = 325)			
Oui	279 (85.8%)	271 (87.1%)	8 (57.1%)
Ponction sous TDM (n = 331)			
Non	316 (95.5%)	304 (95.9%)	12 (85.7%)
Oui	16 (4.8%)	13 (4.1%)	2 (14.3%)

Tableau 4 : Rendement diagnostique global, cytologie (brosse et rinçure) et histologie séparée.

4.5 Biologie moléculaire

La biologie moléculaire avec le séquençage de gènes d'intérêts et le NGS plus exhaustif, était faisable lorsqu'elle était demandée dans 69,1% des cas (130/188). Il y avait donc 30,9% des prélèvements avec du matériel insuffisant pour être analysé. Elle était plus fréquemment demandée chez les non-fumeurs (67,4% contre 55,1% pour les fumeurs de plus de 10 paquets-années) et les stades avancés, 66,3% pour les stades III-IV contre 42,2% pour les stades I-II ($p < 0,0001$). La faisabilité était meilleure pour les stades III et IV (27,5% de biologie moléculaire non faisable contre 40,8% chez les stades I-II). Il y avait plus de biologie moléculaire non faisable chez les non ou petits fumeurs (**Tableau 5**).

On note que la biologie moléculaire a été faite sur les prélèvements cytologiques dans 5,3% des cas. 5,3% des biologies moléculaires ont été faites sur les biopsies radio-guidées après échec du premier prélèvement.

Le séquençage a été fait par technique séquentielle (Cobas, HRM) dans 98,5% des cas et par NGS pour 53,5%.

Concernant les prélèvements effectués par NEM, la biologie moléculaire était faisable dans 50% des cas (4/8).

	NF ou <10PA N = 46	Fumeur : ≥10PA N = 285	
Biologie moléculaire demandée (n = 331)			p = 0.1180
Non	15 (32.6%)	128 (44.9%)	
Oui	31 (67.4%)	157 (55.1%)	
Biologie moléculaire non faisable* (n = 188)			p = 0.5411
Non	20 (64.5%)	110 (70.1%)	
Oui	11 (35.5%)	47 (29.9%)	
*si demandée			

Tableau 5 : Faisabilité de la biologie moléculaire et association au tabac.

4.6 Traitements

4,3% des patients recevaient une thérapie ciblée en traitement de première ligne, 4,9% de l'immunothérapie, 42,3% de la chimiothérapie, 26,2% étaient opérés, 10,5% et 16,4% étaient respectivement traités par radiothérapie stéréotaxique et radiochimiothérapie. Les traitements effectués selon les stades (I-II, IIIA, IIIB-IV) sont concordants avec la littérature ($p < 0.0001$).

4.7 Rebiopsies

70 patients ont bénéficié d'un autre prélèvement, 55,7% d'emblée (n=39), 41,2% à la progression (n=29) et 2,8% pour la recherche de résistance à une thérapie ciblée (n=2). Le délai médian de la deuxième biopsie était de 5,2 mois [min-max : 0,1-30,5]. Les techniques utilisées étaient la ponction trans-thoracique sous scanner pour 22,6%, la biopsie liquide pour 24,2% des cas et l'endoscopie bronchique pour 24,2% des cas également. Un prélèvement sur un autre organe (une localisation métastatique) était fait pour 22,6% des patients. Une demande de biologie moléculaire sur le prélèvement initial (congelé) était effectuée pour 4 patients (5,7%) (**Tableau 6**).

23 patients qui n'avaient pas de diagnostic initial ont eu une rebiopsie d'emblée, celui-ci a été obtenu chez 16 patients par ponction trans-thoracique sous scanner et 5 par une nouvelle endoscopie bronchique. 2 patients ont été opérés sans diagnostic. Chez les patients avec un diagnostic mais une biologie moléculaire non faisable, 17% (9/53) étaient rebiopsiés d'emblée.

42,8% ont eu une analyse par NGS et 35,7% un séquençage ciblé sur la recherche d'*EGFR*. 2 patients avaient une analyse en biologie moléculaire non faisable.

8 mutations *EGFR*, 8 *KRAS*, 1 *MET*, 1 *BRAF*, 1 réarrangement *ALK*, 4 *STK11* et 2 autres mutations rares ont été retrouvées. Parmi eux 21 mutations n'avaient pas été identifiées sur la biopsie initiale (9 avaient une biologie moléculaire demandée mais non faisable), dont 4 *EGFR* (hors recherche de résistance sous thérapie ciblée), 1 *BRAF* (*pD594G*) et 1 *MET*. On remarque que 3 d'entre elles étaient retrouvées sur une rebiopsie d'emblée alors que les 3 autres étaient mises en évidence après progression.

On note également que 2 *EGFR* étaient retrouvés sur la biopsie liquide alors que la biologie moléculaire sur tissus était non faisable.

1 réarrangement *ALK* était retrouvé sur le prélèvement chirurgical mais non détecté sur la biopsie initiale.

L'analyse du marqueur PD-L1 a été faite pour 40 rebiopsies, 11 avaient un taux supérieur ou égal à 1%. Parmi eux, 6 (dont 4 avec un taux supérieur à 50%) n'avaient pas pu être détectés sur la première biopsie (2 faits sans retrouver de marqueur PD-L1 et 4 non faits).

	Total N = 70
Délai Endoscopie - Biopsie 2 (mois) (n = 70)	
Median	5.2
(Range)	(0.1 : 30.5)
Biopsie 2 (n = 70)	
Au diagnostic (d'emblée)	39 (55.7%)
A la progression	29 (41.2%)
Recherche de résistance de thérapie ciblée	2 (2.8%)
Type biopsie 2 (n = 70)	
Sur poumon en endoscopie	17 (24.2%)
Sur poumon par ponction sous scanner	16 (22.6%)
Biopsie liquide	17 (24.2%)
Autre organe	16 (22.6%)
Sur prélèvement initial	4 (5.7%)
Biologie moléculaire sur la biopsie 2 (n = 70)	
Pas de biologie moléculaire demandée	13 (18.5%)
Séquentielle	25 (35.7%)
NGS	30 (42.8%)
Non faisable	2 (2.8%)
PD-L1 sur biopsie 2 (cl) (n = 40)	
0%	29 (72.5%)
≥1%	11 (27.5%)
KRAS sur biopsie 2 (n = 29)	8 (27.5%)
EGFR sur biopsie 2 (n = 45)	8 (17.8%)
STK11 (n=29)	4 (13.7%)
ALK sur biopsie 2 (n = 29)	1 (3.4%)
BRAF sur biopsie 2 (n = 29)	1 (3.4%)
MET (n = 29)	1 (3.4%)
ROS1 sur biopsie 2 (n = 29)	0 (0.0%)
HER2 sur biopsie 2 (n = 29)	0 (0.0%)
Autres mutations (n = 29)	2 (13.8%)

Tableau 6 : Deuxième biopsie (n=54).

4.8 Survie

A la date des dernières nouvelles le 1^{er} mai 2020, 51,2% des patients étaient vivants et 48,8% décédés. 5 patients étaient perdus de vue. La survie globale médiane était de 25.9 mois (95% IC[21.2 ;])

tous stades confondus et de 11.4 mois (95% IC[8.2 ; 15.8]) pour les stades IIIB-IV.

Nous avons analysé également le délai entre la première biopsie et la date de progression sous première ligne thérapeutique (« délai avant progression », puisque la date d'initiation du traitement n'était pas disponible).

En analyse univariable pour les stades IIIB et IV on retrouvait un délai avant progression et une survie globale moins bonne pour les lésions supérieures ou égales à 30mm (respectivement $p=0.0004$ et $p=0.0135$). Le délai avant progression était également significativement plus court pour les lésions égales ou de plus 20mm ($p=0.009$).

Il n'y avait pas de différence significative pour les stades IIIB-IV concernant la survie globale et la durée avant progression entre ceux ayant eux ou pas un diagnostic sur la première biopsie (**Figure 8**).

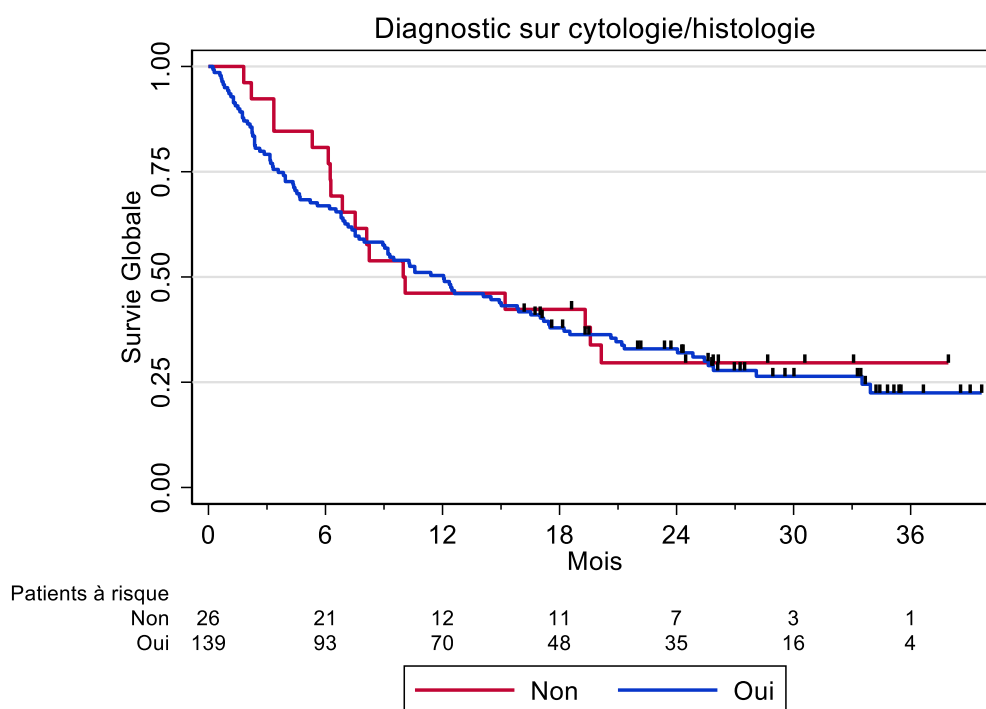


Figure 8 : Courbe de survie globale pour les stades IIIB-IV avec (courbe bleue) ou sans diagnostic (courbe rouge) ($p=0.716$).

Étonnement la survie globale et le délai avant progression étaient meilleures lorsque la biologie moléculaire n'était pas faisable pour les stades I-III A ($p=0.028$) (**Figure 9 et 10**).

Pour les stades IIIB et IV la survie globale avait tendance à être moins bonne pour ceux avec la biologie moléculaire faisable sans pour autant être significatif ($p=0.24$) (**Figure 11**). Il n'y avait pas de différence significative concernant le délai avant progression pour ces mêmes stades concernant la biologie moléculaire (**Figure 12**).

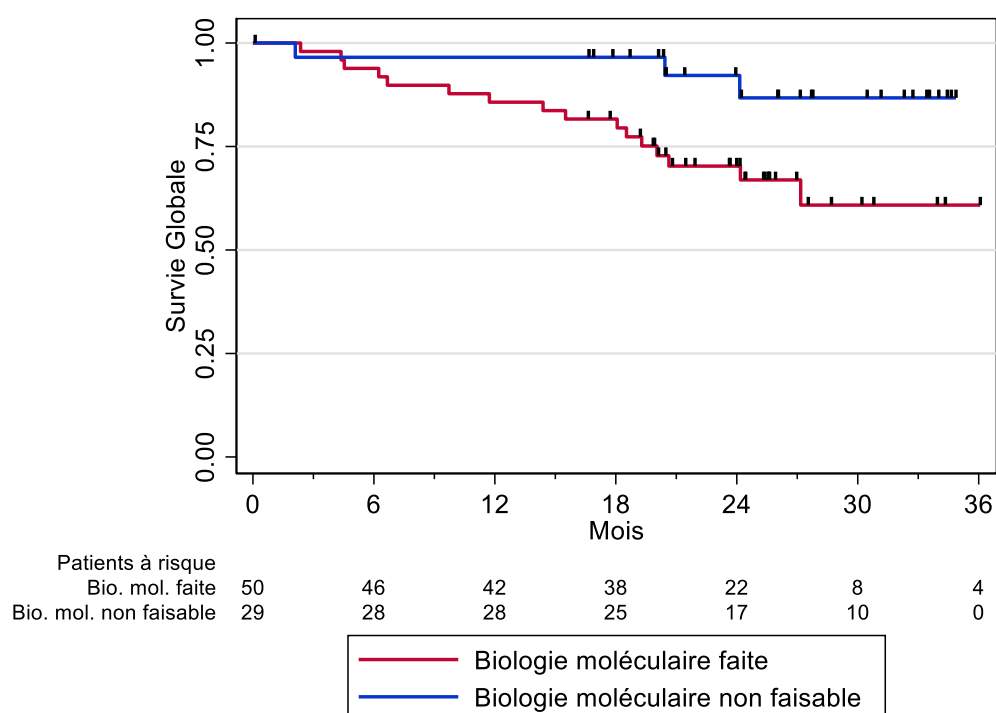


Figure 9: Survie globale pour les stades I-III A selon la biologie moléculaire faite ou non faisable ($p=0.028$).

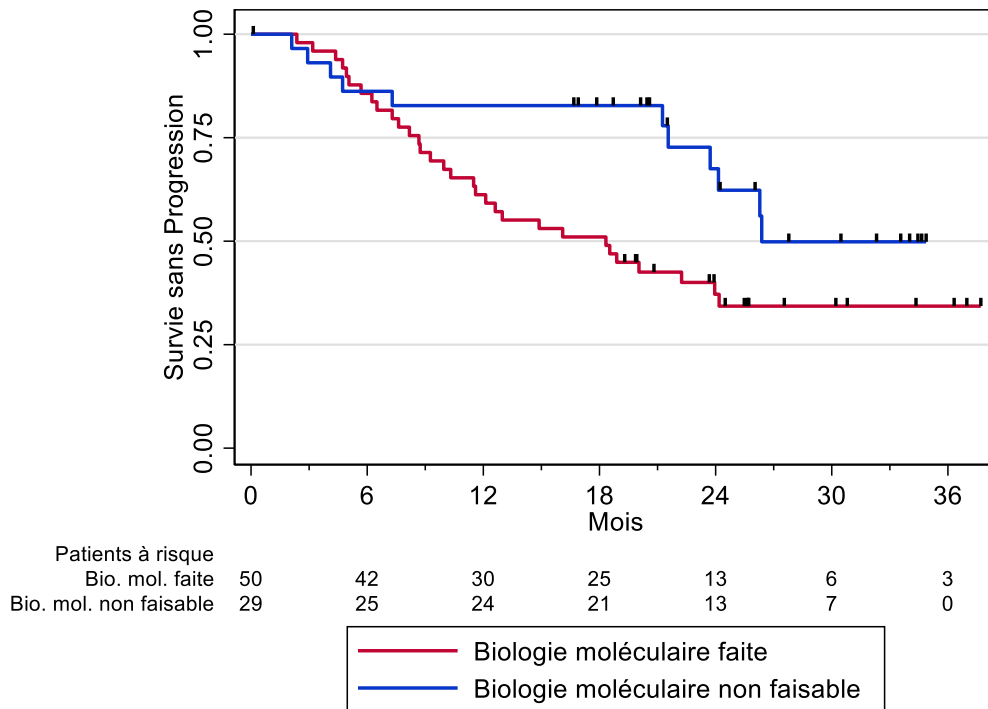


Figure 10 : Durée avant progression pour les stades I-IIIa selon la biologie moléculaire faite ou non faisable (p=0.030).

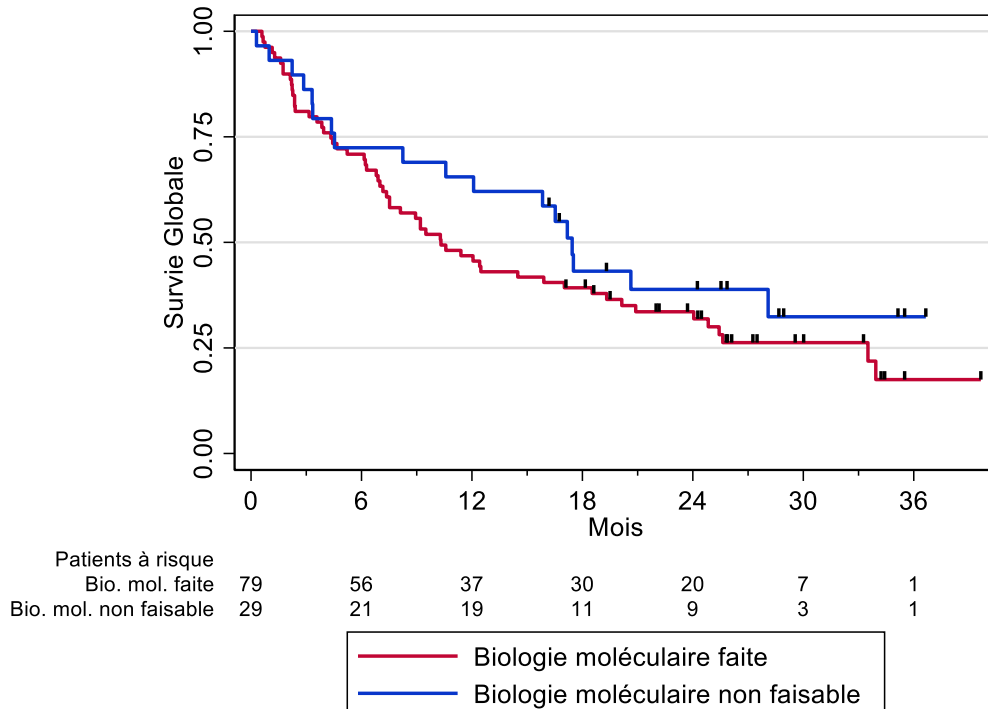


Figure 11 : Survie globale pour les stades IIIB et IV selon la biologie moléculaire faite ou non faisable (p=0.240).

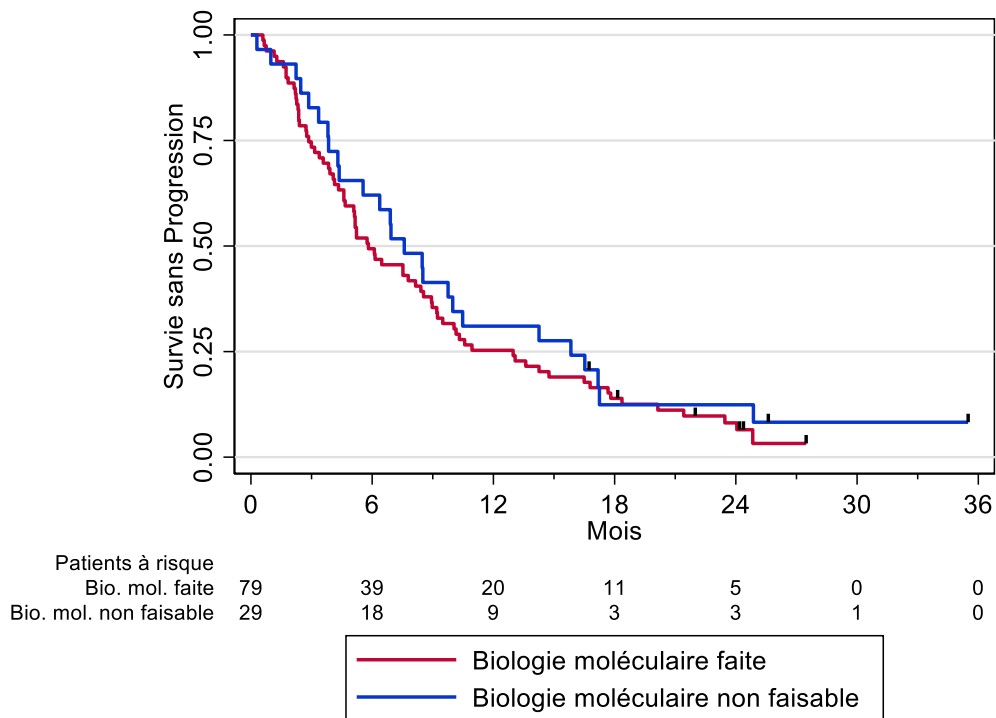


Figure 12 : Durée avant progression pour les stades IIIB et IV selon la biologie moléculaire faite ou non faisable (p=0.37).

Le modèle multivariable en survie globale en prenant en compte la faisabilité de la biologie moléculaire et la taille de la lésion (seuil de 30mm) ne montre pas de différence pour la faisabilité (p=0.205) mais pour la taille de la lésion (**Tableau 7**) (p=0.045, HR=1.93 (IC 95% [1.01-3.68])).

Si nous regardons uniquement les stades IV, il n'y a pas de différence significative de survie globale entre ceux avec une biologie moléculaire faisable ou non (p=0.134) (**Tableau 8**).

Pour la survie sans progression le modèle multivariable avec les mêmes variables (faisabilité de la biologie moléculaire et taille de la lésion avec un seuil de 30mm) ne montre pas de différence significative pour la faisabilité (p=0.305) mais pour la taille de la lésion (p=0.001, HR = 2.41 (95% IC [1.42 - 4.10])).

VARIABLES	Hazard ratio	p	[95% CONF.INTERVAL]
Biologie moléculaire non faisable			
- Non	1	-	-
- Oui	0.70	0.205	[0.40 - 1.22]
Taille lésion			
- < 30 mm	1	-	-
- ≥ 30 mm	1.93	0.045	[1.01 - 3.68]

Tableau 7 : Analyse multivariable avec la taille et la biologie moléculaire faisable ou non pour la survie globale.

	Évènement / N	S(t=12) [95%CI]	
Biologie moléculaire non faisable (matériel insuffisant) :			p = 0.1342
Non	52 / 65	43.1% [30.9 ; 54.6]	
Oui	16 / 25	60.0% [38.4 ; 76.1]	

Tableau 8 : Analyse univariable pour la survie globale chez les stades IV.

V. DISCUSSION

La biologie moléculaire et l'analyse de PD-L1 sont devenues essentielles dans la prise en charge du cancer du poumon depuis l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Ces analyses sont cependant parfois difficilement faisables du fait des petits prélèvements réalisés résultants des techniques endoscopiques mini-invasives.

Dans notre étude sur 331 patients, 30,9% des prélèvements étaient rejetés de la biologie moléculaire par défaut de matériel. Ce taux est élevé par rapport aux études ayant retrouvé une faisabilité pour quelques gènes ciblés entre 79% et 96% mais sans utiliser de plateforme avec génotypage complet (33)(34)(54)(57).

Le séquençage en biologie moléculaire par NGS était fait dans 53% des cas dû à la systématisation de ce test qu'à partir de 2018.

Nous rapportons une excellente sensibilité de 85,8% pour la rEBUS et NEM réunies. Elle est en revanche de 57,1% pour la NEM. Cette sensibilité moindre pourrait être en lien avec la taille des lésions plus petite (taille médiane de 16mm) et une pratique plus restreinte dans notre centre où la NEM est réservée à des cas très sélectionnés (seulement 14 en 2017 et 2018). La biologie moléculaire faisable dans 50% des cas sur les prélèvements par NEM est probablement corrélée à cette plus faible sensibilité et aux nodules plus difficiles d'accès.

Le diagnostic obtenu uniquement sur les prélèvements cytologiques pour 13,8% des patients témoigne de l'importance d'effectuer le broyage et la rinçure de façon systématique. Et la biologie moléculaire faite sur les prélèvements cytologiques dans 5,3% des cas renforce davantage leur utilité.

Actuellement la mini-sonde est utilisée couramment pour tout type de lésions sans critère de taille requise (nodules, masses). Elle va probablement être de plus en plus utilisée suite aux essais ayant validé l'intérêt d'un dépistage chez les patients à risque (1)(2). L'utilisation de cette technique dans notre centre pour des lésions relativement grosses (taille médiane à 32mm et 15,8% inférieure à 20mm) comparée à la littérature (31)(32) favorise l'excellente sensibilité retrouvée.

Nous remarquons également une sensibilité faiblement plus élevée pour les adénocarcinomes probablement due aux multiplications des

prélèvements chez les non ou petits fumeurs, en accord avec le taux élevé de mutations *EGFR* à 17,7%.

On notera qu'en 2017 l'immunothérapie n'était pas encore utilisée en pratique courante en première ligne thérapeutique ce qui pourrait expliquer que l'analyse du PD-L1 n'ait été faite que sur 65,9% des prélèvements endoscopiques et sur 42,4% (36/85) des pièces opératoires.

Nous avons également analysé la concordance des taux de PD-L1 entre la mini-sonde et les prélèvements chirurgicaux. Nous disposons d'un faible nombre de patients analysables mais nos résultats confirment la tendance à sous-estimer ce marqueur pour des taux faibles sur les prélèvements par mini-sonde (16)(17). Il serait intéressant de reproduire cette analyse sur un plus grand nombre de patients.

Bien que la faisabilité de biologie moléculaire soit supérieure pour les prélèvements par ponction trans-thoracique sous scanner (4)(21) la mini-sonde est préférée aux biopsies radio-guidées (pour les lésions accessibles en endoscopie) du fait de son taux plus faible de complication (2,4% dans notre étude, incluant 1.5% de pneumothorax et 0.9% d'hémoptysie). Nous avons cependant eu recours à la ponction trans-thoracique par scanner pour 4,8% après absence de diagnostic initial par mini-sonde.

Étonnement la survie globale est meilleure pour ceux avec une biologie moléculaire non faisable dans les stades I-III A. On observe cette même tendance mais de façon non significative pour les stades II B-IV. Après correction vis-à-vis de la taille des lésions et des stades (III et IV séparés) en analyse multivariable, il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale et le délai avant progression. Sans pour autant identifier un réel biais, on peut remarquer que la proportion de biologie moléculaire non faisable était plus importante chez les non-fumeurs. Il est possible que nous ayons insisté davantage dans la recherche de cibles thérapeutiques chez cette population, avec certainement moins de comorbidités que les fumeurs, ce qui pourrait expliquer une meilleure survie. Une étude à plus grande échelle comparant la survie pour ceux ayant bénéficié d'une ponction radio-guidée à ceux ayant eu une rEBUS pourrait trancher sur les conséquences de la faisabilité de la biologie moléculaire.

Limitations

La principale limitation de notre étude est le caractère rétrospectif ayant rendu difficile la prise en compte d'autres facteurs influençant la sensibilité et la qualité des prélèvements. En effet nous ne pouvions pas préciser pour les 331 patients le nombre de biopsie effectuée au cours du geste, la localisation du nodule, la présence ou non du « signe de la bronche », la visualisation centrale ou polaire du nodule. Tous ces critères n'étaient pas toujours indiqués dans les comptes rendus. La taille de la lésion était parfois peu précise, nous avons par défaut indiqué dans notre base de données « plus de 30mm » lorsqu'il était décrit une masse sans dimension précisée.

Nous n'avons pas pu analyser la survie sans progression car la date de début de traitement n'était pas disponible, les patients étant bien souvent suivis en dehors du CHU et de l'Oncopole. Nous avons donc comparé les durées entre la date de la première biopsie et la date de progression sous première ligne thérapeutique. Il était donc difficile d'analyser précisément le retard à l'introduction d'un traitement de première ligne lorsque la biopsie initiale ne retrouvait pas de diagnostic.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence, dans les limites de notre étude, une perte de chance significative après échec initial de l'analyse en biologie moléculaire.

Généralisation

Il semble que les prélèvements cytologiques soient aussi importants à réaliser que les prélèvements histologiques par biopsie. Nous pourrions généraliser le fait de devoir réaliser de façon systématique un prélèvement cytologique tel que le brossage et la rinçure au vu du taux non négligeable de diagnostic fait uniquement par cette méthode (13,8% sur la cytologie et 4,9% pour la brosse seule).

Il pourrait également être discuté une rebiopsie systématique lorsque la biologie moléculaire ou la recherche de PD-L1 est non faisable. On a vu en effet que 21 mutations étaient retrouvées au cours du suivi dont 4 *EGFR*, 1 *BRAF*, 1 *MET* et 1 *ALK* permettant un traitement par thérapie ciblée et 6 patients avaient un taux de PD-L1 supérieur à 1% (dont 4 supérieurs à 50%) non détecté initialement. On pourrait espérer, avec une attention particulière sur la qualité des prélèvements, ne pas délaissier ces 4% de patients avec des biomarqueurs déterminants pour l'initiation du traitement.

La quantification du taux de PD-L1 est peu effectuée sur les pièces opératoires. Au vu de l'hétérogénéité tumorale rendant l'analyse du

PD-L1 sur mini-sonde seule parfois peu fiable, et l'arrivée de l'immunothérapie adjuvante pour les stades localisés (58) on pourrait voir un intérêt de quantifier ce marqueur de façon systématique sur les pièces opératoires.

VI. CONCLUSION

L'écho-endoscopie radiaire et la navigation électromagnétique sont des techniques mini-invasives fiables avec une excellente sensibilité diagnostique et très peu de complications. La réalisation de prélèvements cytologiques est très complémentaire de l'histologie. Cependant l'analyse moléculaire n'est pas toujours faisable ce qui est problématique à l'heure où de multiples biomarqueurs doivent être testés. Il serait donc souhaitable de multiplier le plus possible les prélèvements lors du geste afin d'obtenir une quantité suffisante de tissu tumoral pour l'analyse en biologie moléculaire et ne pas méconnaître des mutations redevables de thérapie ciblée.

La biopsie liquide, en particulier l'ADN tumoral circulant plasmatique, pourrait dans un avenir proche augmenter les chances d'obtenir le profil moléculaire de manière rapide, évitant aux 30% de patients une rebiopsie.

VII. BILIOGRAPHIE

1. 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.
2. Walter JE, Heuvelmans MA, de Bock GH, Yousaf-Khan U, Groen HJM, van der Aalst CM, et al. Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability in incidence screening rounds of CT lung cancer screening: The NELSON study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2018;125:103-8.
3. Gounant et al. - 2018 - Comment optimiser le diagnostic histopathologique.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: http://splf.fr/wp-content/uploads/2018/10/S4-1GOLF_07102018_def.pdf
4. Tian P, Wang Y, Li L, Zhou Y, Luo W, Li W. CT-guided transthoracic core needle biopsy for small pulmonary lesions: diagnostic performance and adequacy for molecular testing. *J Thorac Dis*. févr 2017;9(2):333-43.
5. Tsunoda A, Morikawa K, Inoue T, Miyazawa T, Hoshikawa M, Takagi M, et al. A prospective observational study to assess PD-L1 expression in small biopsy samples for non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555021/>
6. Shiao CJ, Babwah JP, Santos G da C, Sykes JR, Boerner SL, Geddie WR, et al. Sample Features Associated with Success Rates in Population-Based EGFR Mutation Testing. *J Thorac Oncol*. 1 juill 2014;9(7):947-56.
7. Calvayrac O, Pradines A, Pons E, Mazières J, Guibert N. Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. *Eur Respir J*. avr 2017;49(4):1601734.
8. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular Predictors of Response to Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):587-95.
9. Mazières J. Essais cliniques en oncologie thoracique. 2018;39.
10. CBNPC_2019_VDEF.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/CBNPC_2019_VDEF.pdf
11. ESMO 2019, Barcelone.
12. Doebele R, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T, et al. P1.01-83 Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients. *J Thorac Oncol*. 1 oct 2019;14(10):S392.
13. Doebele RC, Ahn M-J, Siena S, Drilon A, Krebs MG, Lin C-C, et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1-Positive Non-

Small Cell Lung Cancer (NSCLC). :15.

14. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
16. Sakata KK, Midthun DE, Mullon JJ, Kern RM, Nelson DR, Edell ES, et al. Comparison of Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemical Staining Between Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration and Resected Lung Cancer Specimens. *Chest.* 2018;154(4):827-37.
17. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlef L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Ann Oncol.* 1 janv 2016;27(1):147-53.
18. Chojniak R, Pinto PNV, Ting CJ, Cohen MP, Guimarães MD, Yu LS, et al. Computed tomography-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. *Radiol Bras.* oct 2011;44(5):315-20.
19. Yang W, Sun W, Li Q, Yao Y, Lv T, Zeng J, et al. Diagnostic Accuracy of CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy for Solitary Pulmonary Nodules. *PLoS ONE.* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482532/>
20. Chen H-J, Yang J-J, Fang L-Y, Huang M-M, Yan H-H, Zhang X-C, et al. Feasibility of computed tomography-guided core needle biopsy in producing state-of-the-art clinical management in Chinese lung cancer. *Thorac Cancer.* 2014;5(2):155-61.
21. Gr F, B B, F de F, E R, A M-F, L M-M, et al. Adequacy of CT-guided Biopsies With Histomolecular Subtyping of Pulmonary Adenocarcinomas: Influence of ATS/ERS/IASLC Guidelines [Internet]. Vol. 82, Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). *Lung Cancer*; 2013.
22. Winokur RS, Pua BB, Sullivan BW, Madoff DC. Percutaneous Lung Biopsy: Technique, Efficacy, and Complications. *Semin Interv Radiol.* juin 2013;30(2):121-7.
23. Huang M-D, Weng H-H, Hsu S-L, Hsu L-S, Lin W-M, Chen C-W, et al. Accuracy and complications of CT-guided pulmonary core biopsy in small nodules: a single-center experience. *Cancer Imaging [Internet].* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651998/>
24. Tanner NT, Yarmus L, Chen A, Wang Memoli J, Mehta HJ, Pastis NJ, et al. Standard Bronchoscopy With Fluoroscopy vs Thin Bronchoscopy and Radial Endobronchial Ultrasound for Biopsy of Pulmonary Lesions. *Chest.* nov

2018;154(5):1035-43.

25. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Mori K, et al. Novel thin bronchoscope with a 1.7-mm working channel for peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J*. 1 août 2008;32(2):465-71.
26. Rooney CP, Wolf K, McLennan G. Ultrathin bronchoscopy as an adjunct to standard bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung lesions. A preliminary report. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2002;69(1):63-8.
27. Oki M, Saka H, Asano F, Kitagawa C, Kogure Y, Tsuzuku A, et al. Use of an Ultrathin vs Thin Bronchoscope for Peripheral Pulmonary Lesions: A Randomized Trial. *Chest*. nov 2019;156(5):954-64.
28. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic Yield of Fiberoptic Bronchoscopy in Evaluating Solitary Pulmonary Nodules. *Chest*. 1 avr 2000;117(4):1049-54.
29. Avasarala SK, Aravena C, Almeida FA. Convex probe endobronchial ultrasound: historical, contemporary, and cutting-edge applications. *J Thorac Dis*. mars 2020;12(3):1085-99.
30. Radial EBUS Probes | Olympus America | Medical. Disponible sur: <https://medical.olympusamerica.com/products/probes/radial-ebus-probes>
31. Steinfert 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*. 1 avr 2011;37(4):902-10.
32. Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananey D, Sethi J, Musani AI. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(3):443-53.
33. Yu K-L, Tsai T-H, Ho C-C, Liao W-Y, Lin C-K, Hsu C-L, et al. The value of radial endobronchial ultrasound-guided bronchial brushing in peripheral non-squamous non-small cell lung cancer. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895614/>
34. Moon SM, Choe J, Jeong B-H, Um S-W, Kim H, Kwon OJ, et al. Diagnostic Performance of Radial Probe Endobronchial Ultrasound without a Guide-Sheath and the Feasibility of Molecular Analysis. *Tuberc Respir Dis*. oct 2019;82(4):319-27.
35. Minezawa T, Okamura T, Yatsuya H, Yamamoto N, Morikawa S, Yamaguchi T, et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging*. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475307/>
36. Tay JH, Irving L, Antippa P, Steinfert DP. Radial probe endobronchial

ultrasound: Factors influencing visualization yield of peripheral pulmonary lesions. *Respirology*. 1 janv 2013;18(1):185-90.

37. Chen A, Chenna P, Loisel A, Massoni J, Mayse M, Misselhorn D. Radial Probe Endobronchial Ultrasound for Peripheral Pulmonary Lesions. A 5-Year Institutional Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 17 mars 2014;11(4):578-82.

38. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-Time Electromagnetic Navigation Bronchoscopy to Peripheral Lung Lesions Using Overlaid CT Images: The First Human Study. *CHEST*. 1 avr 2006;129(4):988-94.

39. Hautmann H, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Electromagnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. *Chest*. juill 2005;128(1):382-7.

40. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Krinsky WS, et al. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol*. 1 mars 2019;14(3):445-58.

41. McGuire AL, Myers R, Grant K, Lam S, Yee J. The Diagnostic Accuracy and Sensitivity for Malignancy of Radial-Endobronchial Ultrasound and Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Sampling of Peripheral Pulmonary Lesions: Systematic Review and Meta-analysis. *J Bronchol Interv Pulmonol*. avr 2020;27(2):106-21.

42. What is the value of electromagnetic navigation in lung cancer and to what extent does it require improvement?: Expert Review of Respiratory Medicine: Vol 0, No 0. Disponible sur:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2020.1748012?journalCode=ierx20>

43. Broncus Medical, Inc. | Clinical. Disponible sur:
<http://www.broncus.com/healthcare-professional/clinical/>

44. Chaddha U, Kovacs SP, Manley C, Hogarth DK, Cumbo-Nacheli G, Bhavani SV, et al. Robot-assisted bronchoscopy for pulmonary lesion diagnosis: results from the initial multicenter experience. *BMC Pulm Med*. 11 déc 2019;19(1):243.

45. Guibert N, Pradines A, Favre G, Mazieres J. Current and future applications of liquid biopsy in nonsmall cell lung cancer from early to advanced stages. *Eur Respir Rev*. 31 mars 2020;29(155):190052.

46. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohé C, Yokoi T, et al. ctDNA Determination of EGFR Mutation Status in European and Japanese Patients with Advanced NSCLC: The ASSESS Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. oct 2016;11(10):1682-9.

47. Huang K-L, Wang S-Y, Lu W-C, Chang Y-H, Su J, Lu Y-T. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med*. 11 juill 2019;19(1):126.

48. Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclow NCW, Modlin LA, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med.* mai 2014;20(5):548-54.
49. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 22 janv 2018;13(1):e0191590.
50. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777651/>
51. Gupta A, Suri JC, Bhattacharya D, Sen MK, Chakrabarti S, Singh A, et al. Comparison of diagnostic yield and safety profile of radial endobronchial ultrasound-guided bronchoscopic lung biopsy with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy in evaluation of peripheral pulmonary lesions: A randomized controlled trial. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2018;35(1):9-15.
52. 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? *Chest.* mai 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
53. Kim I, Eom JS, Kim A rong, Lee CH, Lee G, Jo EJ, et al. Molecular analysis of small tissue samples obtained via transbronchial lung biopsy using radial probe endobronchial ultrasound. *PLoS ONE.* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391011/>
54. Guisier F, Salaün 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. *Respirology.* 2016;21(4):718-26.
55. Good WR, Christensen PM, Herath S, Dawkins P, Yap E. Radial-probe endobronchial ultrasound outcomes in the investigation of peripheral pulmonary lesions: a New Zealand perspective. *Intern Med J.* déc 2018;48(12):1481-7.
56. 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.* déc 2013;82(3):420-5.
57. Bonney A, Christie M, Beaty A, Lunke S, Taylor G, Irving L, et al. The feasibility of molecular testing on cell blocks created from brush tip washings in the assessment of peripheral lung lesions. *J Thorac Dis.* sept 2016;8(9):2551-5.
58. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 24 mai 2018;378(21):1976-86.

