

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 042

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Pneumologie

par

Carole HERVE

née le 08/03/1988

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 2017

---

**Ponction biopsie transbronchique à l'aiguille  
en fibroscopie bronchique standard :  
Intérêt dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire**

---

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent Cellierin

# Remerciements

---

## **A Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc, Président du Jury**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre grande disponibilité, vos conseils et votre soutien permanent.

## **A Monsieur le Docteur Laurent Cellerin, Directeur de thèse**

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je te remercie de m'avoir encadrée pour ce travail et pour m'avoir transmis ton goût pour la fibroscopie et les gestes techniques. Ton esprit de synthèse et ton expérience sont toujours enrichissantes.

## **A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna, membre du jury**

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux lors de mon stage d'interne à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest.

## **A Madame le Professeur Céline Bossard, membre du jury**

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury et de juger ce travail. Je vous remercie de votre présence aujourd'hui.

## **A Madame le Docteur Christine Sagan, membre du jury**

Tu me fais l'honneur d'être membre du jury. Je te remercie pour ta collaboration pour ce travail, sans laquelle il n'aurait pas vu le jour. Je te remercie aussi pour ta passion et ton envie constante de partager des connaissances.

Ce travail est aussi l'occasion de remercier le **Professeur Marc Denis** pour avoir été disponible pour répondre à mes questions et m'avoir fait découvrir le laboratoire de biochimie et la plateforme de génétique moléculaire.

**A Agathe et Stéphanie**, merci pour vos précieux conseils et votre énergie communicative. Stéphanie, je te remercie de m'avoir soutenue et guidée pour la rédaction de mon mémoire de DES, avec le dynamisme qui te caractérise.

**A Camille**, pour sa bonne humeur et son coaching pendant ces six derniers mois.

**A Jean et Manu**, merci à vous de former ce « duo » qui donne le « modjo » et le sourire. Jean, je te remercie de ta présence constante et d'avoir su trouver les mots dans les moments difficiles.

**A tous mes autres co-internes et toutes les équipes** de pneumologie du CHU, de cancérologie du Centre Gauducheau, de pneumologie de Saint-Nazaire, de médecine interne vasculaire et de réanimation du CHU, merci d'avoir rendu mon internat si vivant.

**A toutes les équipes para médicales**, dont le dynamisme et le courage sont un exemple et le soutien indispensable.

**A mes ami(e)s,**

Julie pour être la première comédienne à avoir aidé à la collecte des données d'une thèse de médecine et pour être ce « rayon de soleil » qui m'accompagne,

Léo et David, pour votre amitié infaillible,

Adèle, Seb, Pierre et Julie, pour toutes les vacances si mémorables et toutes celles à venir,

Louise pour avoir rendu cette cohabitation si joyeuse,

Sarah, Maelle, et Laura pour me faire tant aimer cette vie nantaise.

**A toute ma famille,**

**A ma tante Martine et mes grand parents** qui suivent mes études avec un regard bienveillant et toujours avec confiance et intérêt.

**A mon père** pour sa souplesse et sa patience et surtout pour m'avoir tellement aidé dans la réalisation de ce travail.

**A ma mère**, pour sa confiance en moi : tu m'accompagnes tous les jours.

**A mes frère et sœur, Pierre et Fanny** pour tout ce que l'on partage et parce qu'avec vous, tout est tellement intuitif : j'ai de la chance de vous avoir.

# Table des matières

---

<b>Table des tableaux</b>	<b>6</b>
<b>Table des figures</b>	<b>7</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>9</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>10</b>
1.1 Données épidémiologiques	10
1.1.1 Données en France métropolitaine	10
1.1.2. Données mondiales	10
1.1.3 Facteurs de risque	10
1.1.4 Evolution des types histologiques	11
1.2 Exploration du médiastin	13
1.2.1 Différents examens	13
1.2.2 Différents objectifs : « staging » et diagnostic	16
1.3 L'ère de la médecine de précision	20
1.3.1 De la recherche des biomarqueurs ...	20
1.3.2 ... Vers les thérapies ciblées	23
1.3.3 Place de l'immunothérapie ciblée	25
1.3.4 Méthodes de recherche et types de prélèvements	26
1.4 Objectifs de l'étude	28
<b>2. Matériel et méthodes</b>	<b>29</b>
2.1 Schéma de l'étude	29
2.2 Population	29
2.2.1 Critères d'inclusion	29
2.2.2 Critères d'exclusion	29
2.3 Recueil des données	29
2.3.1 Obtention de l'échantillon	29
2.3.2 Données recueillies	30
2.4 Description technique	32
2.4.1 Fibroscopie bronchique standard	32
2.4.2 Ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA)	32
2.4.3 Analyse des prélèvements	34
2.5 Analyse statistique	35
<b>3. Résultats</b>	<b>36</b>
3.1 Organigramme des patients inclus dans l'étude	36
3.2 PTBA hors cancer broncho-pulmonaire	37
3.3 Caractéristiques des patients	39
3.4 Détail des examens réalisés	41
3.5 Objectif principal : rendement global PTBA	42

3.6 Objectifs secondaires	44
3.6.2 Rendement selon le type histologique et l'aspect endobronchique	44
3.6.2 Apport de la PTBA en complément des biopsies bronchiques pour cette population de patients	46
3.6.3 Etude de la faisabilité du typage moléculaire	48
3.7 Analyse descriptive du geste	50
3.7.1 Nombre de fibroscopies standards	50
3.7.2 Description des sites prélevés et du nombre de ponctions réalisées	51
3.7.3 Lieux de prise en charge	52
3.7.4 Complications	53
<b>4. Discussion</b>	<b>54</b>
4.1 Comparaison des résultats aux données de la littérature	54
4.1.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients	54
4.1.2 Choix de l'examen et des prélèvements	54
4.1.3 Rendement diagnostique de la PTBA non écho guidée	55
4.1.4 Conditions de réalisation de la PTBA non écho guidée	58
4.2 Comparaison avec la PTBA écho guidée en EBUS	59
4.3 Critiques de l'étude	60
4.3.1 Les points forts	60
4.3.2 Les limites	60
4.4 Perspectives	61
4.4.1 Retombées attendues de l'étude	61
4.4.2 Perspectives d'études et techniques d'avenir	61
<b>5. Conclusion</b>	<b>63</b>
<b>6. Bibliographie</b>	<b>64</b>
<b>Annexes</b>	<b>72</b>
<b>Serment médical</b>	<b>81</b>

# Table des tableaux

---

<b>Tableau 1</b> : Indication du traitement chirurgical ( <i>encadré rouge</i> ) pour les CBNPC selon la classification TNM et les stades	17
<b>Tableau 2</b> : Comparaison des performances diagnostiques de l'EBUS et de la médiastinoscopie dans l'étude de Um et al (24)	18
<b>Tableau 3</b> : Détail annuel de l'organigramme des patients de l'étude	37
<b>Tableau 4</b> : Répartition des 212 PTBA réalisées hors contexte de cancer broncho-pulmonaire	37
<b>Tableau 5</b> : Rendement diagnostique de la PTBA des 121 patients hors contexte de cancer broncho-pulmonaire	38
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques des 320 patients inclus dans l'étude	40
<b>Tableau 7</b> : Détail des examens réalisés à visée diagnostique	41
<b>Tableau 9</b> : Objectif principal : résultats obtenus par la PTBA pour les 320 patients	42
<b>Tableau 10</b> : Examens obtenant le diagnostic histologique précis	44
<b>Tableau 11</b> : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon le type histologique : CBNPC ou CBPC	45
<b>Tableau 12</b> : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon l'aspect endobronchique	45
<b>Tableau 13</b> : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon la présence ou non d'une compression extrinsèque	46
<b>Tableau 14</b> : Analyse de l'apport de la PTBA en complément des biopsies bronchiques	46
<b>Tableau 15</b> : Rendements respectifs de la PTBA et de la biopsie bronchique pour les 220 patients ayant eu les deux types de prélèvements	47
<b>Tableau 16</b> : Analyse des échecs de la biopsie bronchique « rattrapés » par la PTBA	48
<b>Tableau 17</b> : Analyse de la position de la PTBA parmi les 42 patients ayant eu deux fibroscopies bronchiques standards	50
<b>Tableau 18</b> : Détails des différentes études étudiant la sensibilité de la PTBA non écho guidée	56

# Table des figures

---

<b>Figure 1</b> : Histogrammes des stades des cancers broncho-pulmonaires par région, provenant de la base de données de l'IASLC en 2014	12
<b>Figure 2</b> : Nomenclature internationale des ganglions intra thoraciques	13
<b>Figure 3</b> : Examens d'exploration du médiastin en images	15
<b>Figure 4</b> : Accessibilité des sites ganglionnaires selon la technique utilisée	16
<b>Figure 5</b> : Algorithme révisé de l'ESTS pour le staging des CBNPC, dans l'étude de De Leyn et al en 2014	19
<b>Figure 6</b> : Situation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire sur le territoire français	21
<b>Figure 7</b> : Répartition des tests moléculaires par localisation tumorale	22
<b>Figure 8</b> : Evolution du dépistage d'EGFR dans le cancer broncho-pulmonaire	22
<b>Figure 9</b> : Fréquence des altérations génétiques dans l'étude de Barlesi et al	23
<b>Figure 10</b> : Part des thérapeutiques ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015	24
<b>Figure 11</b> : Evolution du nombre de publications annuelles sur l'EBUS depuis 10 ans	27
<b>Figure 12</b> : Endoscopes utilisés pendant l'étude : PENTAX modèle P16 avec fibres optiques ; FUJIFILM modèle standard avec vidéo	32
<b>Figure 13</b> : PTBA dans les aires ganglionnaires pré carénaire 4R et sous carénaire 7	33
<b>Figure 14</b> : Descriptif de l'aiguille Boston Scientific	33
<b>Figure 15</b> : Descriptif de l'aiguille Asept InMed	34
<b>Figure 16</b> : Plateforme Rotor-Gene® Q de Qiagen : thermocycleur en PCR temps réel	35
<b>Figure 17</b> : Organigramme des patients inclus dans l'étude	36
<b>Figure 18</b> : Répartition des 13 cancers extra pulmonaires dont le diagnostic a été obtenu par PTBA	39
<b>Figure 19</b> : Evaluation de la représentativité des PTBA pour les 320 patients	43
<b>Figure 20</b> : Détail de la réalisation du typage moléculaire	49
<b>Figure 21</b> : Résultat du typage moléculaire sur le prélèvement par PTBA	49
<b>Figure 22</b> : Explications de la réalisation de la PTBA lors d'une seconde fibroscopie pour 36 patients	51
<b>Figure 23</b> : Fréquence des sites prélevés	51
<b>Figure 24</b> : Nombre de ponctions réalisées par site	52
<b>Figure 25</b> : Lieux de prise en charge initiale et éventuels transferts	52
<b>Figure 26</b> : Algorithme décisionnel en fonction de la présentation radiologique d'une opacité pulmonaire suspecte	55
<b>Figure 27</b> : Vue endoscopique sur simulateur pédagogique de l'écho-endoscope bronchique hybride EB-530US	62

## Table des annexes

---

<b>Annexe 1</b> : Classification TNM du cancer du poumon – 7 <sup>ème</sup> édition (2009)	72
<b>Annexe 2</b> : Classification par stades du cancer du poumon	73
<b>Annexe 3</b> : Trame pour le recueil de données	74
<b>Annexe 4</b> : Classification rétrospective de l’aspect endobronchique selon les termes employés dans notre étude	77
<b>Annexe 5</b> : Différents aspects endobronchiques d’après l’ouvrage « Bronchoscopie descriptive : atlas et thésaurus » de Valéry Trosini-Désert et Antoine Buemi	78
<b>Annexe 6</b> : Classification des ganglions intra thoraciques	79
<b>Annexe 7</b> : Protocole au CHU de Nantes pour la prémédication par Midazolam (Hypnovel®) par voie intra veineuse	80

## Liste des abréviations

---

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BB	Biopsie Bronchique
BTB	Biopsie TransBronchique
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
EBUS	Endobronchial Ultrasound
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EUS-FNA	Endoscopic UltraSound-guided Fine-Needle Aspiration
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
HDJ	Hôpital De Jour
INCa	Institut National du Cancer
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LBA	Lavage BronchoAlvéolaire
NA	Non Applicable
NC	Non Connue
NGS	Next-Generation Sequencing
NOS	Non Otherwise Specified
NS	Non Significatif
PA	Paquet-année
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTBA	Ponction biopsie TransBronchique à l'Aiguille
TBNA	TransBronchial Needle Aspiration
TEP	Tomographie par Emission de Positrons
TDM	Tomodensitométrie
USIP	Unité de Soins Intensifs de Pneumologie

# 1. Introduction

---

## 1.1 Données épidémiologiques

### 1.1.1 Données en France métropolitaine

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine a été estimé à 385 000, avec 211 000 hommes et 174 000 femmes. Les cancers de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon sont les plus fréquents (1). En terme d'incidence, le cancer broncho-pulmonaire est aujourd'hui au quatrième rang.

Alors qu'on note une légère baisse de la fréquence du cancer broncho-pulmonaire chez l'homme, il est en augmentation constante chez la femme avec un nombre de nouveaux cas multiplié par sept en trente ans. Cette différence d'évolution est liée à l'entrée plus récente des femmes dans le tabagisme.

En terme de mortalité, le cancer du poumon reste de loin le plus meurtrier chez l'homme. Chez la femme, il représentait la sixième cause de mortalité par cancer en 1976 ; depuis 2005, il est passé au deuxième rang après le cancer du sein (2).

L'âge moyen au diagnostic de cancer broncho-pulmonaire en 2012 est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. L'âge moyen au décès est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme (1).

### 1.1.2. Données mondiales

L'incidence mondiale du cancer broncho-pulmonaire était estimée à 1,8 millions de nouveaux cas en 2012. Il représente le cancer le plus fréquent dans le monde : 12,7% des 14,1 millions de nouveaux cas de cancers en 2012. L'Amérique du Nord et l'Europe du Nord ont les taux les plus élevés (3).

### 1.1.3 Facteurs de risque

Le lien entre le cancer broncho-pulmonaire et le tabac a été démontré dans une des premières grandes études épidémiologiques des années 1950 (4). Responsable de 30% de la mortalité par cancer, il représente le premier facteur de risque évitable de mortalité. Parmi les 150 000 décès par cancer en 2015, 47 000 étaient liés au tabac.

Néanmoins, une origine professionnelle doit systématiquement être recherchée à l'aide d'une évaluation du « cursus laboris » de chaque patient. Le questionnaire élaboré conjointement par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et la Société Française de Médecine du Travail (SFMT), publié en 2009, peut être une aide à cette évaluation (5). Ces différentes expositions professionnelles peuvent faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle, par exemple au titre du tableau 30bis pour l'amiante.

Le cannabis est également reconnu comme un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire. Dans l'étude de Aldington et al en 2008, le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire augmentait de 8% par année de consommation de cannabis après ajustement sur les autres facteurs (6).

La pollution atmosphérique et les matières particulaires contenues dans celle-ci ont été récemment classées comme cancérigènes pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Néanmoins, la clarification des liens entre cancer et environnement reste une tâche complexe liée aux expositions combinées de durée variable et la difficulté à établir des seuils de toxicité (7).

#### **1.1.4 Evolution des types histologiques**

De manière synthétique, deux grands types histologiques sont décrits : le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) et le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC), représentant respectivement 85 et 15% des cas diagnostiqués (8).

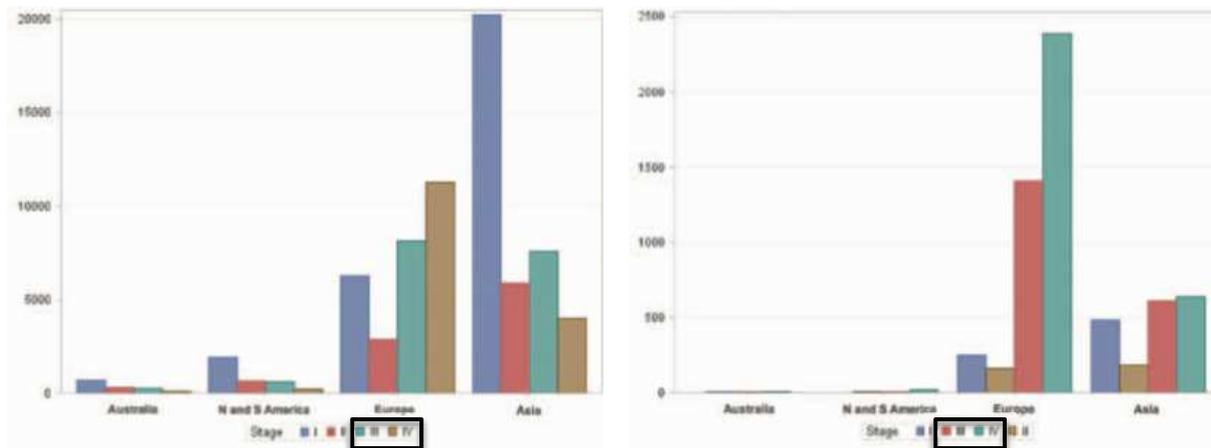
Ils se distinguent par de nombreux aspects : croissance, localisation, accessibilité aux différents traitements, survie... Le CBPC a généralement une croissance très rapide et une tendance marquée à la formation de métastases. Il ne relève pas d'un traitement chirurgical. Le CBNPC regroupe plusieurs types et sous types histologiques définis par la classification histologique OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2015 ; les types les plus fréquents sont les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes et les carcinomes à grandes cellules (7).

La répartition des types histologiques s'est considérablement modifiée au cours des dernières décennies avec une prédominance de plus en plus marquée d'adénocarcinomes aux dépens des cancers épidermoïdes (9). L'adénocarcinome représente actuellement le type histologique le plus fréquents parmi les CBNPC. Plusieurs explications sont avancées : les changements dans les classifications anatomopathologiques et les modifications des habitudes tabagiques (utilisation de tabac blond et de filtres conduisant à une inhalation plus profonde amenant les carcinogènes de la fumée plus en périphérie où se développe préférentiellement les adénocarcinomes) (2).

Le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires est majoritairement réalisé à un stade avancé de la maladie.

Dans une étude menée en 2008 dans 137 centres hospitaliers en France regroupant 5 667 patients atteints de cancers broncho-pulmonaires, le diagnostic des CBPC était réalisé dans 66,8 % des cas à un stade diffus et celui des CBNPC dans 77,1% des cas aux stades avancés et métastatiques III et IV (10).

De même, d'après la base de données de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) regroupant 94 708 cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués entre 1999 et 2010 dont 46 560 cas proviennent d'Europe, 41 705 d'Asie, 4 850 d'Amérique et 1 593 d'Australie : le diagnostic des CBNPC était majoritairement réalisé aux stades avancés III et IV en Europe, alors qu'il était réalisé majoritairement à un stade I précoce en Asie (Figure 1). Pour les CBPC, les diagnostics prédominent aux stades avancés dans tous les pays.



**Figure 1 : Histogrammes des stades des cancers broncho-pulmonaires par région, provenant de la base de données de l'IASLC en 2014 (11)**

*(encadrés noirs : stades avancés III et IV*

*Figure de gauche : CBNPC ; figure de droite : CBPC)*

La classification TNM a été proposée en 1946 par le chirurgien français Pierre Denoix : T pour la tumeur primitive, N pour « node » l'invasion ganglionnaire et M pour les métastases à distance. Cette classification internationale a été adaptée régulièrement par l'IASLC et l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). La plus récente correspond à la huitième édition et a été éditée en 2017. Elle s'applique à la fois aux CBPC et aux CBNPC. Néanmoins la septième édition reste la plus couramment utilisée en pratique (Annexes 1 et 2).

Devant la grande fréquence des cancers diagnostiqués à un stade avancé avec extension ganglionnaire médiastinale, il apparaît essentiel d'optimiser les méthodes d'exploration du médiastin.

De plus, beaucoup d'études ont montré un bénéfice en terme de survie en fonction du délai de mise en route d'un traitement. En effet dans l'étude de Diaconescu et al en 2011 étudiant des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé, plus le traitement était commencé précocement, plus la survie des patients était meilleure : 6,8 mois versus 11,6 mois ( $p=0,027$ ) (12).

Il est ainsi important que le choix de l'examen et du prélèvement pour explorer le médiastin soit le plus approprié possible d'emblée afin de minimiser le délai diagnostique et améliorer le confort du patient.

En effet, même si les modifications de pratiques de sédation au cours de la fibroscopie bronchique ont permis une amélioration de la tolérance ces vingt dernières années, celle-ci reste néanmoins médiocre lorsqu'elle est réalisée sous anesthésie locale : 45% d'anxiété et 30% de douleur rapportées par auto-questionnaires chez 100 patients dans l'étude de Barlési et al (13).

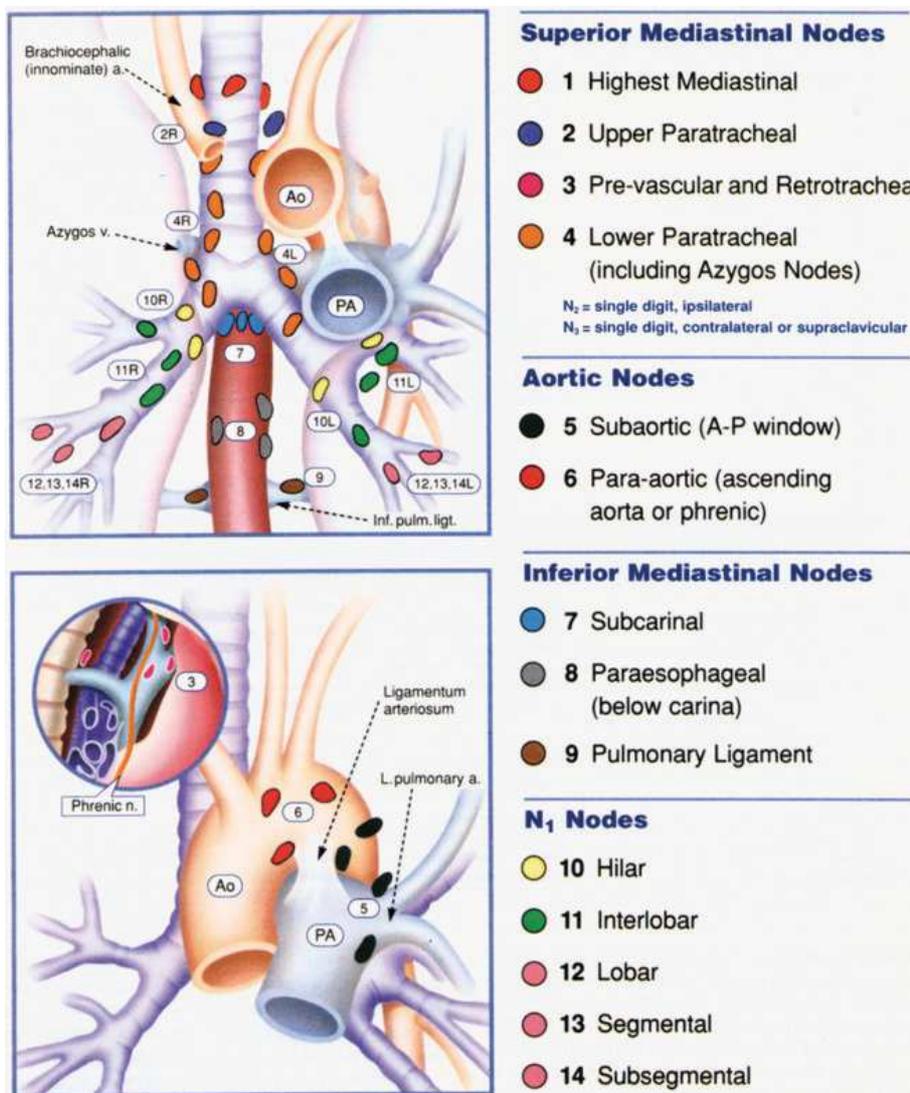
## 1.2 Exploration du médiastin

### 1.2.1 Différents examens

L'exploration du médiastin correspond à l'exploration des sites ganglionnaires connus potentiellement envahis et l'exploration des masses tumorales proche de l'arbre trachéo-bronchique.

Les sites ganglionnaires sont situés le long des vaisseaux lymphatiques qui drainent la lymphe pulmonaire vers la circulation sanguine. Chaque chaîne ganglionnaire peut également rejoindre la circulation sanguine par l'intermédiaire du canal thoracique. Ces chaînes sont aussi anastomosées entre elles qu'elles soient homo ou controlatérales.

La classification de Mountain et Dressler proposée en 1997 permet une cartographie des ganglions intra thoraciques (14) (Figure 2).



**Figure 2 : Nomenclature internationale des ganglions intra thoraciques (14)**

La ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA) (Figure 3) en fibroscopie bronchique standard sans guidage échographique ou Transbronchial Needle Aspiration (TBNA) a été décrite et réalisée pour la première fois par Wang en 1983 à l'aide d'une aiguille flexible (15). Une tomographie assistée par ordinateur (TDM) thoracique doit être réalisée au préalable (16).

L'écho-endoscopie bronchique ou Endobronchial Ultrasound (EBUS) permet, par endoscopie souple sous guidage échographique, l'exploration du médiastin de façon peu invasive (Figure 3). Le premier appareil couplant endoscopie et échographie pour explorer l'arbre bronchique a été développé en 1999. L'EBUS linéaire, développée par Yasufuku et al en 2004, a l'avantage de réaliser un repérage des anomalies avant ponction et également un contrôle de la ponction en temps réel permettant ainsi une augmentation significative de son rendement (17). Le vidéo endoscope comprend deux canaux opérateurs : un canal permettant de gonfler le ballonnet au sérum physiologique et l'autre canal permettant le passage de l'aiguille à ponction. L'évaluation de la muqueuse bronchique est néanmoins rendue difficile par la vision endobronchique antéversée de trente degrés (18).

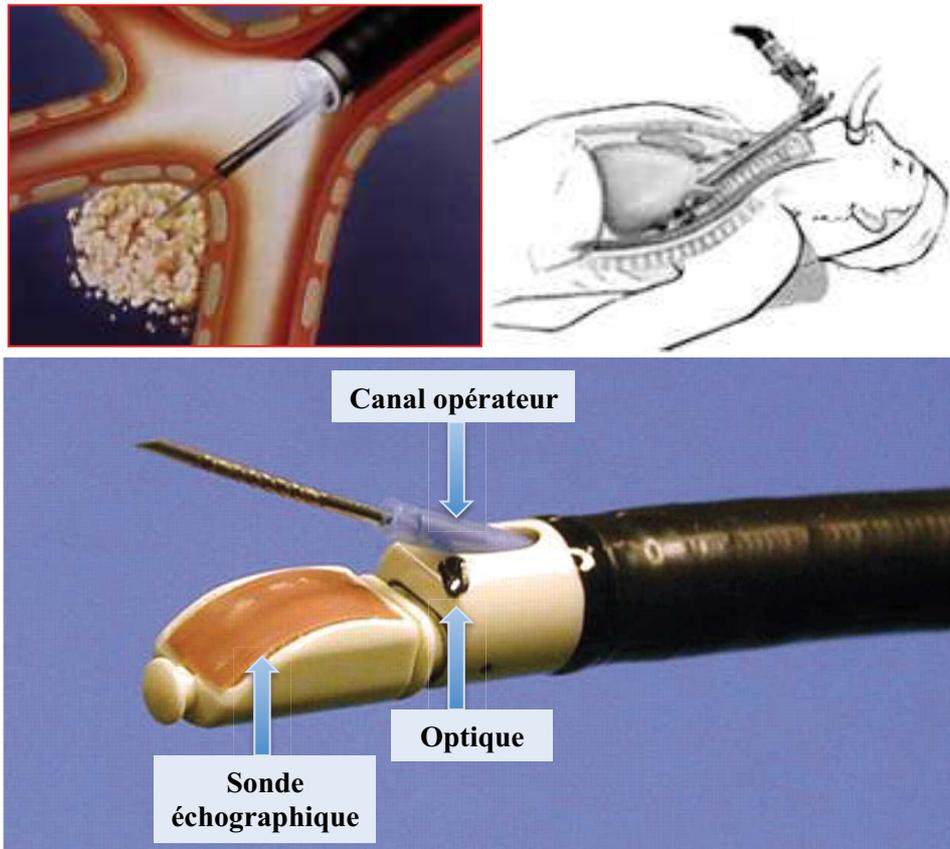
En cas de réalisation sous d'anesthésie générale, le masque laryngé est préférable car la présence d'une sonde endotrachéale rend difficile l'accès aux ganglions lymphatiques paratrachéaux supérieurs. La réalisation sous sédation légère et anesthésie locale par voie transbuccale est également possible mais reste difficile en raison de la durée de l'examen et de l'inconfort pour le patient. La voie nasale n'est pas possible en raison du diamètre trop important de l'appareil.

Dans la méta analyse de Von Bartheld et al regroupant 190 études portant sur 16 181 patients, la sédation de choix était le Midazolam (Hypnovel®) dans 46% des cas, la péthidine (morphinomimétique agoniste pur) dans 11% des cas, l'anesthésie générale dans 9% des cas, le propofol (Diprivan®) dans 6% des cas, une combinaison de sédation dans 6% des cas et 22% de cas restants où la sédation n'était pas détaillée (19).

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, l'examen est le plus souvent réalisé sous anesthésie générale via un masque laryngé.

La médiastinoscopie (Figure 3) est une technique chirurgicale d'exploration du médiastin plus invasive réalisée sous anesthésie générale via une sonde d'intubation endotrachéale.

L'écho-endoscopie œsophagienne avec ponction transœsophagienne à l'aiguille fine ou Endoscopic UltraSound-guided Fine-Needle Aspiration (EUS-FNA) peut représenter une alternative à l'EBUS ou la médiastinoscopie.



**Figure 3 : Examens d’exploration du médiastin en images**

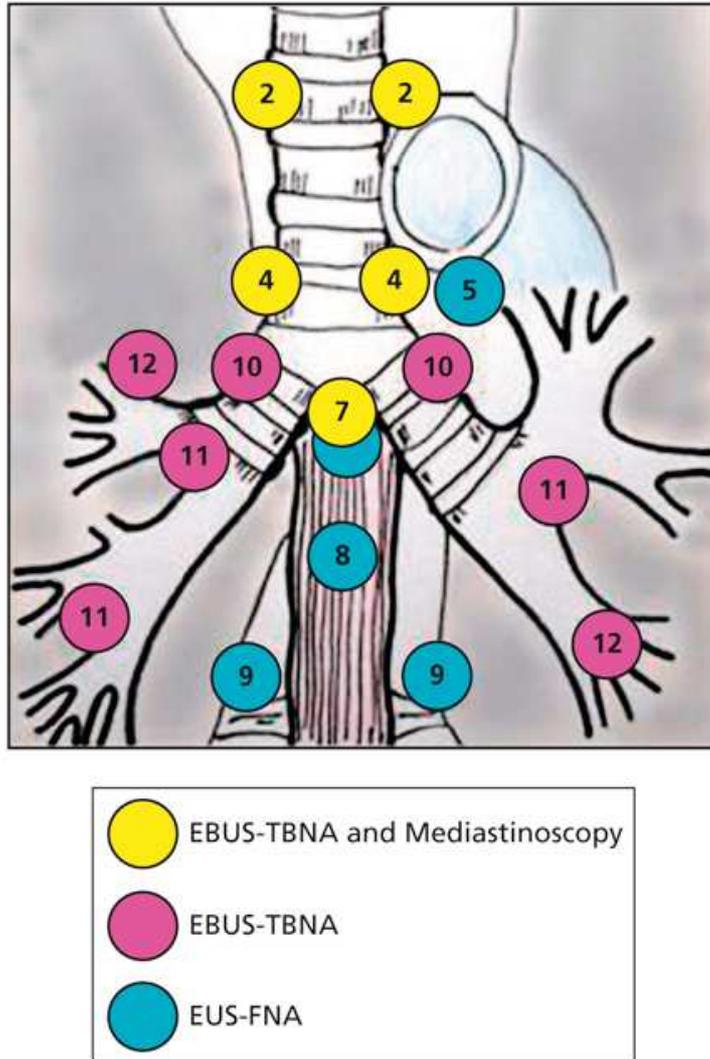
*En haut à gauche : schéma de PTBA en fibroscopie standard; en haut à droite : médiastinoscopie par abord sus sternal ; en bas : EBUS)*

L’accessibilité aux sites ganglionnaires diffèrent selon l’examen réalisé (21) (Figure 4).

Avec l’EBUS, les sites ganglionnaires 2, 4, 7, 10, 11 et 12 qu’ils soient latéralisés à droite ou à gauche peuvent être abordés. Les mêmes aires peuvent être accessibles par PTBA conventionnelle en fibroscopie standard non échoguidée.

En médiastinoscopie, les aires 2R, 2L, 4R et 4L sont accessibles ; l’aire 7 est également accessible avec parfois plus de difficultés selon le volume de l’adénopathie et sa position par rapport à la trachée (20). Les aires 8, 9, 10, 11 et 12 ne sont pas accessibles en médiastinoscopie.

En EUS-FNA, les aires 7, 8 et 9 sont accessibles mais pas le médiastin antérieur.



**Figure 4 : Accessibilité des sites ganglionnaires selon la technique utilisée (21)**

### 1.2.2 Différents objectifs : « staging » et diagnostic

#### Staging

Le « staging » ou stadification n'est recommandé que pour les CBNPC.

En effet, le staging n'est pas indiqué pour les CBPC car la chirurgie reste exceptionnelle. La réalisation d'un TEP scanner (Tomographie par Emission de Positrons) peut néanmoins être recommandée en cas de CBPC localisé au thorax pour discuter un traitement par radiothérapie.

Pour les CBNPC localisés au thorax, le staging a une place importante dans la prise en charge car il conditionne les options thérapeutiques et le pronostic. En effet, les tumeurs de stades IA, IB, IIA et IIB peuvent être accessibles à une résection chirurgicale, comme résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

**Tableau 1 : Indication du traitement chirurgical (*encadré rouge*) pour les CBNPC selon la classification TNM et les stades**

Les stades IIIA, IIIB et IV ne font en règle générale pas l'objet de résection chirurgicale, bien que le stade IIIA avec atteinte ganglionnaire N2 soit actuellement pris en charge chirurgicalement dans beaucoup de centres (22).

Il est ainsi aisé de comprendre que le staging a pour objectif la recherche d'une atteinte ganglionnaire N2 ou N3 et donc une évaluation systématique des aires 4R, 4L et 7.

Le staging est ainsi indiqué pour :

- les tumeurs périphériques de taille supérieure à 3 cm
- les tumeurs avec suspicion d'atteinte N1, N2 ou N3 sur le scanner ou TEP scanner
- les tumeurs centrales.

Ainsi, pour les tumeurs périphériques de stade IA, c'est à dire de taille inférieure à 3 cm et sans suspicion d'envahissement ganglionnaire sur le scanner et TEP scanner, l'exploration invasive du médiastin n'est pas requise (22).

Les examens d'imagerie ont des sensibilités et spécificités qui ne sont pas suffisantes pour affirmer ou infirmer un envahissement ganglionnaire métastatique et permettre d'éviter les prélèvements ganglionnaires. En effet, le scanner thoracique a une sensibilité de 55% et une spécificité de 81%, tandis que le TEP scanner a une sensibilité de 77% et une spécificité de 86% (22).

Depuis peu, l'exploration échographique par EBUS ou EUS-FNA a remplacé la médiastinoscopie comme examen de référence pour le staging ganglionnaire (23).

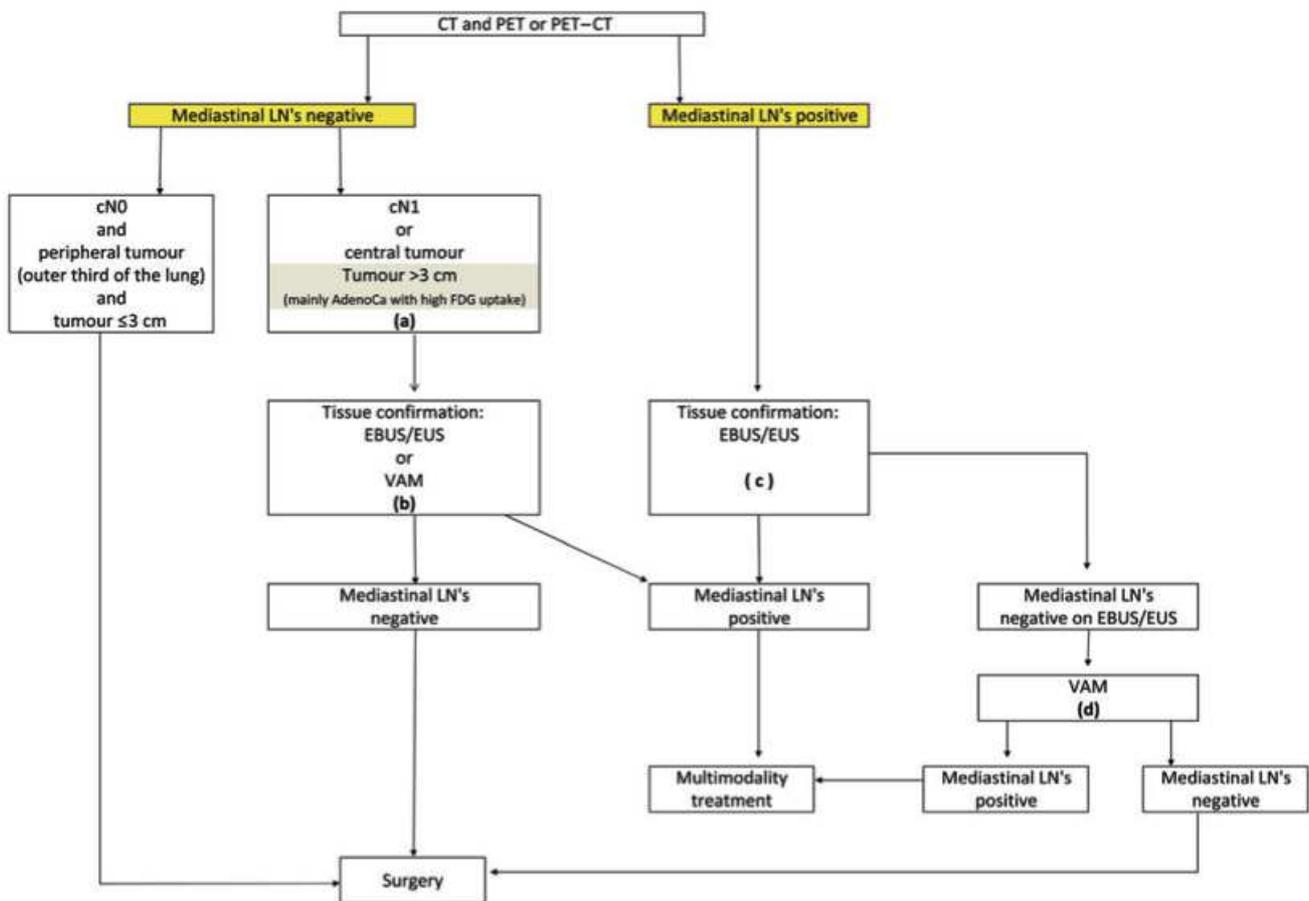
Dans l'étude prospective coréenne de Um et al en 2015, l'EBUS et la médiastinoscopie ont été comparées pour le staging des patients ayant un CBNPC prouvé suspect d'une atteinte ganglionnaire N1 à N3 sur les données d'imagerie (24). Les performances de l'EBUS étaient supérieures à celle de la médiastinoscopie, comme résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP
EBUS	88	100	85,2	100
Médiastinoscopie	81,3	100	78,8	100

**Tableau 2 : Comparaison des performances diagnostiques de l'EBUS et de la médiastinoscopie dans l'étude de Um et al (24)**

*(Les résultats sont exprimés en pourcentage. VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive)*

La médiastinoscopie garde néanmoins une place dans le staging en cas de suspicion d'atteinte médiastinale N2 ou N3 sur le scanner ou TEP scanner avec exploration négative en EBUS, comme résumé dans l'algorithme révisé de l'ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) (Figure 5).



- (a) : In tumours > 3 cm (mainly in adenocarcinoma with high FDG uptake) invasive staging should be considered  
 (b) : Depending on local expertise to adhere to minimal requirements for staging  
 (c) : Endoscopic techniques are minimally invasive and are the first choice if local expertise with EBUS/EUS needle aspiration is available  
 (d) : Due to its higher NPV, in case of PET positive or CT enlarged mediastinal LN's, videoassisted mediastinoscopy (VAM) with nodal dissection or biopsy remain indicated when endoscopic staging is negative. Nodal dissection has an increased accuracy over biopsy

**Figure 5 : Algorithme révisé de l'ESTS pour le staging des CBNPC, dans l'étude de De Leyn et al en 2014 (25)**

(c : stade déterminé par l'examen clinique ; CT : Computed Tomography ; PET-CT : Positron Emission Tomography-CT ; VAM : Video Assisted Mediastinoscopy ; LN : Lymph Node)

La PTBA conventionnelle sans guidage échographique n'a pas sa place actuellement dans le staging car sa sensibilité est insuffisante et peut conduire à de faux négatifs (15).

### Diagnostic

La PTBA, qu'elle soit réalisée avec ou sans guidage échographique, permet de réaliser de nombreux diagnostics en prélevant les adénopathies ou les masses au contact des bronches. Même si les prélèvements obtenus par PTBA sont très souvent cytologiques et non histologiques, c'est-à-dire sans architecture tissulaire, elle permet l'obtention de diagnostics tumoraux.

Comme témoigné dans de nombreuses études, la PTBA écho-guidée en EBUS a un excellent rendement diagnostique pour les cancers broncho-pulmonaires. Par exemple dans

l'étude de Lee et al en 2010 portant sur 126 patients suspects de cancers broncho-pulmonaires sur les données du scanner, le rendement diagnostique de l'EBUS était de 92,1% (26).

L'EBUS permet également la réalisation de nombreux autres diagnostics tels que les métastases ganglionnaires de cancers extra thoraciques (27), la tuberculose (28) ou la sarcoïdose thoracique (29). Dans l'étude de Tournoy et al, le guidage échographique de la PTBA en EBUS permet d'améliorer le diagnostic de sarcoïdose thoracique par rapport à la PTBA en fibroscopie standard avec des sensibilités respectives de 71% et 45% (29).

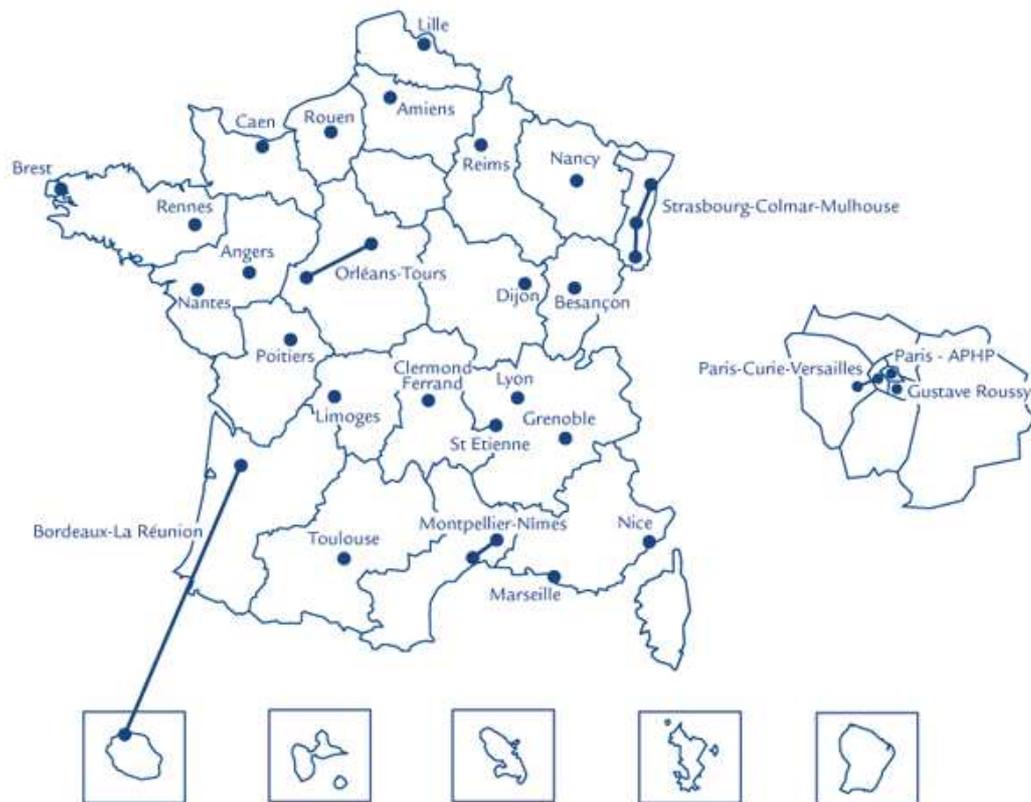
Quel que soit le prélèvement et son mode d'obtention, il apparaît aujourd'hui important que les prélèvements puissent non seulement offrir un diagnostic histologique précis mais également la recherche des altérations portées par la tumeur.

## **1.3 L'ère de la médecine de précision**

L'amélioration de la connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans le développement des tumeurs a permis l'apparition de nouvelles thérapeutiques. La médecine de précision a ainsi pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. Ces traitements sont actuellement de deux types : les thérapies ciblées et l'immunothérapie ciblée.

### **1.3.1 De la recherche des biomarqueurs ...**

Depuis 2006, l'Institut National du Cancer (INCa) a organisé un réseau de plateformes de génétique moléculaire sur tout le territoire français. Il existe aujourd'hui 28 plateformes hospitalières réparties sur l'ensemble du territoire (Figure 6).

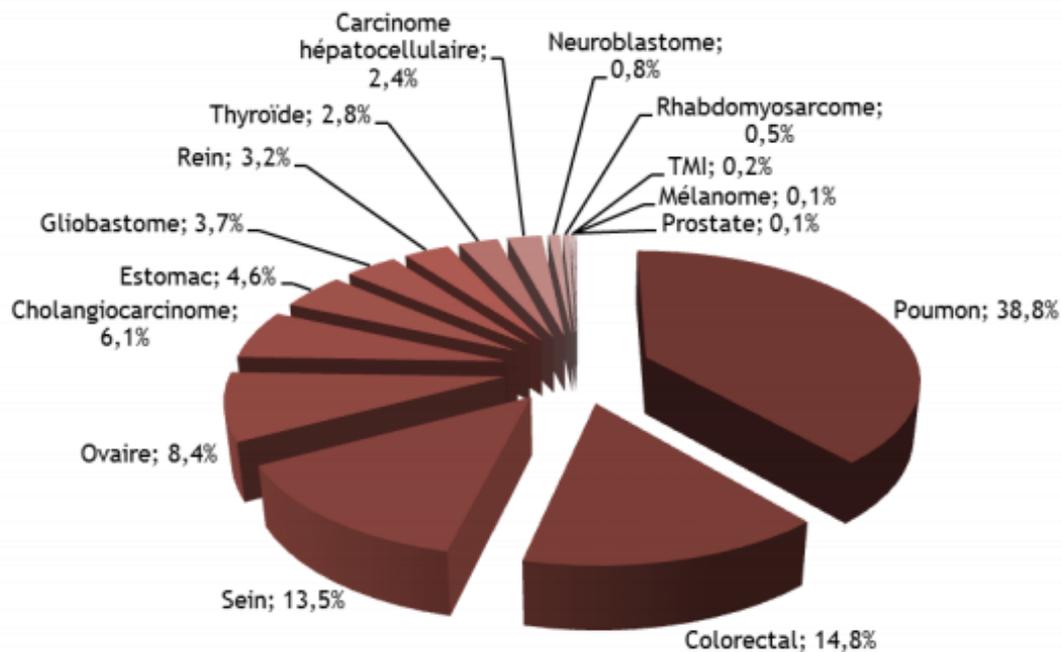


**Figure 6 : Situation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire sur le territoire français (30)**

Elles permettent de généraliser l'accès aux tests de génétique moléculaire afin que chaque patient puisse bénéficier d'une prise en charge thérapeutique personnalisée.

D'après les données de l'INCa, les plateformes de génétique moléculaire des cancers ont réalisé 121 000 tests déterminant l'accès à une thérapeutique ciblée pour 74 614 patients en 2015.

La majorité des prescriptions de ces tests concerne des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire (Figure 7).

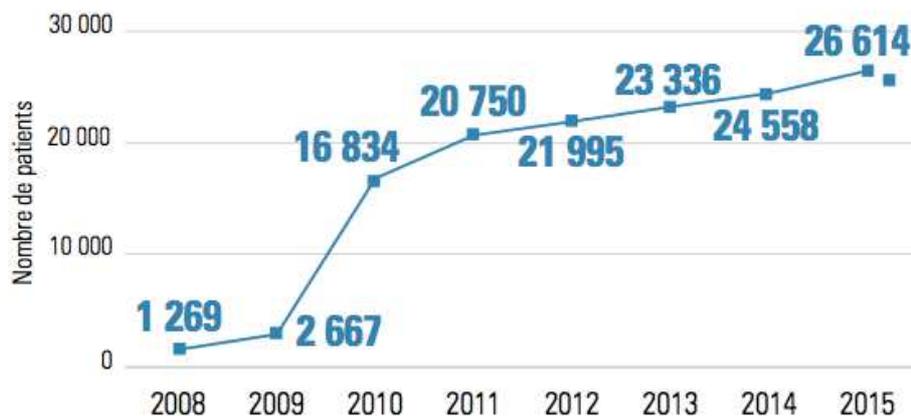


**Figure 7 : Répartition des tests moléculaires par localisation tumorale (31)**

(TMI : Tumeur Myofibroblastique Inflammatoire)

Depuis 2010, l'INCa recommande la recherche de certains biomarqueurs chez tout patient atteint d'un CBNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique.

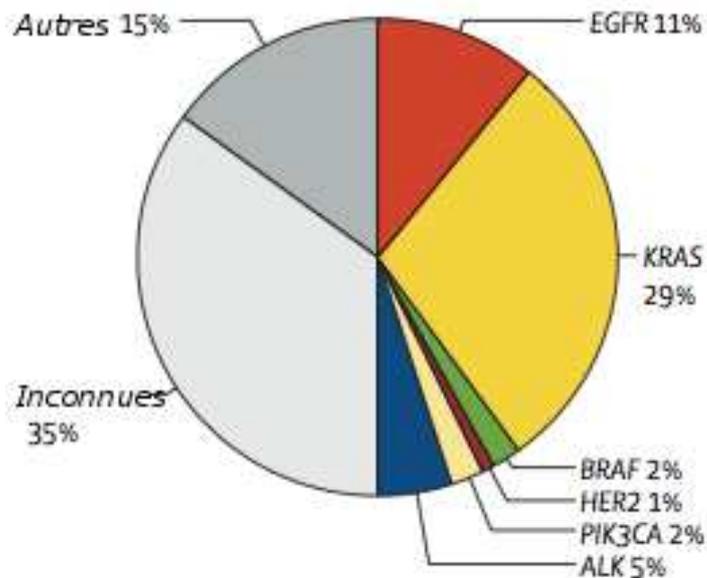
Les mutations d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et les translocations d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) font partie des premiers tests déployés et ils sont de plus en plus recherchés depuis que leur identification représente une indication à la mise en route de thérapies ciblées (Figure 8).



**Figure 8 : Evolution du dépistage d'EGFR dans le cancer broncho-pulmonaire (32)**

D'autres « biomarqueurs émergents » sont également recherchés parmi lesquels les translocations de ROS1 et les mutations de KRAS, BRAF, HER2 et PI3KCA, avec possibilité d'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

L'étude française de Barlesi et al a permis d'étudier 17 706 analyses génomiques réalisées sur un an de 2012 à 2013 chez 17 664 patients présentant un CBNPC (33). Les altérations les plus fréquemment retrouvées étaient portées par les gènes KRAS et EGFR, représentant respectivement 29% et 11% des altérations identifiées. Les altérations sur les gènes EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PIK3CA et ALK représentaient au total 50% des altérations (Figure 9).



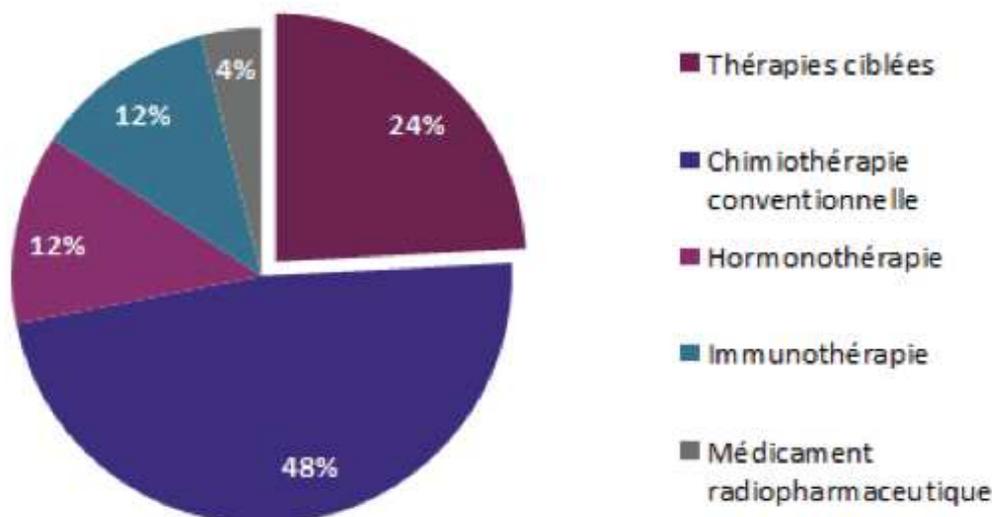
**Figure 9 : Fréquence des altérations génétiques dans l'étude de Barlesi et al (33)**

Une mutation du gène EGFR est donc retrouvée chez environ 10% à 12% des patients atteints d'un CBNPC en France. Elle est encore plus fréquemment retrouvée chez certains profils de patients : les femmes, les non-fumeurs, les personnes d'origine asiatiques ou les adénocarcinomes.

Néanmoins ces critères manquent de sensibilité : la recherche de la mutation du gène EGFR doit désormais être systématique pour tout patient atteint d'un CBNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique. En effet, comme en témoigne l'étude d'Angelo et al, si seules les femmes non fumeuses avaient été testées parmi les 2 142 adénocarcinomes étudiés, 57% des mutations de l'EGFR n'auraient pas été mises en évidence (34).

### 1.3.2 ... Vers les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à inhiber la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en ciblant spécifiquement certaines de leurs anomalies. Ces thérapies sont en plein essor et font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique. Fin 2015, elles représentaient un médicament anticancéreux sur quatre disposant d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en tant que traitement spécifique du cancer (Figure 10).



**Figure 10 : Part des thérapeutiques ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015 (35)**

Les indications des thérapies ciblées intéressent quasi exclusivement des patients atteints d'une hémopathie ou d'un cancer solide au stade localement avancé ou métastatique.

Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique et présentant une mutation activatrice de l'EGFR, les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) ont montré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne de traitement en terme de taux de réponse et de survie sans progression (36).

Les différentes molécules ayant l'AMM et recommandées en première ligne de traitement chez ces patients sont :

- Géfitinib (Iressa®), posologie 250 mg/jour, ITK de première génération
- Erlotinib (Tarceva®), posologie 150 mg/jour, ITK de première génération
- Afatinib (Giotrif®), posologie 40 mg/jour, ITK de deuxième génération.

En l'absence de mutation activatrice détectée, ces molécules n'ont pas d'indication et le traitement de choix reste la chimiothérapie.

Les mutations activatrices du gène EGFR qui confèrent une sensibilité accrue aux inhibiteurs de tyrosine kinase et qui doivent ainsi être prioritairement recherchées sont (37) (38) :

- une délétion sur l'exon 19
- une mutation p.L858R sur l'exon 21.

Elles représentent près de 90% des mutations activatrices de l'EGFR. Ils existent en effet d'autres mutations activatrices de l'EGFR mais qui sont à ce jour moins documentées et donc non recherchées en pratique courante.

En cas de délétion sur l'exon 19, les essais suggèrent que l'Afatinib pourrait avoir également un bénéfice en terme de survie globale comparé à la chimiothérapie en traitement de première ligne.

Afin d'aider au choix de l'ITK en première ligne, l'essai LUX LUNG 7 a pour objectif de comparer l'Afatinib au Géfitinib (39).

Ces traitements ont également une efficacité en seconde ligne après chimiothérapie (40).

La mutation T790M sur l'exon 20 du gène EGFR peut être recherchée chez des patients progressant sous traitement par ITK car elle peut conférer une résistance acquise aux ITK. Elle peut être recherchée sur l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) tumoral provenant d'un nouveau prélèvement sur une nouvelle lésion ou sur l'ADN tumoral circulant. Lorsque cette mutation est détectée, un traitement de seconde ligne peut se discuter (41), tel que l'utilisation d'un ITK de troisième génération dans le cadre d'une AMM européenne conditionnelle : Osimertinib (Tagrisso®).

En cas de translocation sur le gène d'ALK chez des patients atteints de CBNPC à un stade avancé, des thérapeutiques ciblées ont également fait la preuve de leur efficacité :

- Crizotinib (Zalkori®), en première ligne ou en cas de progression lente ou en association à un traitement local
- Ceritinib (Zykadia®), dans le cadre d'une AMM conditionnelle chez des patients préalablement traités par Crizotinib.

Le Crizotinib a également montré une efficacité en cas de réarrangement sur le gène ROS1 (42).

### **1.3.3 Place de l'immunothérapie ciblée**

L'immunothérapie ciblée fait partie de l'arsenal thérapeutique en seconde ligne thérapeutique pour les CBNPC. Deux anticorps ont obtenu l'AMM dans cette indication :

- Nivolumab (Opdivo®)
- Pembrolizumab (Keytruda®)

Ces thérapeutiques agissent en inhibant les points de contrôle PD-1 (Programmed Death receptor-1) (43).

Le Nivolumab a montré une efficacité sur la survie globale médiane de 3,2 mois chez des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé ou métastatique après une première ligne de traitement par chimiothérapie (44).

D'autres molécules dont la cible est PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) sont également à l'étude, tel que l'Atezolizumab (Tecentriq®).

Cependant, la recherche de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie n'est à ce jour pas un prérequis à la mise en route du traitement car des réponses significatives au traitement ont été mises en évidence chez des patients présentant une faible expression de PD-L1 (45) (46).

### 1.3.4 Méthodes de recherche et types de prélèvements

L'analyse des marqueurs moléculaires prend donc aujourd'hui une place centrale dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. Les tests prioritaires sont ceux correspondant à des molécules thérapeutiques autorisées ou accessibles, décrites précédemment.

Les tests ALK et ROS1 sont réalisés sur coupes histologiques par immunohistochimie « en pré screening » en recherchant l'expression des protéines associées. En cas de positivité, ils sont confirmés par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (47). Cette technique de FISH nécessite une bonne expérience du pathologiste en raison d'une lecture difficile.

Les autres altérations génétiques sont recherchées après extraction de l'ADN par technique de séquençage par PCR (Polymerase Chain Reaction). Actuellement, le séquençage classique de Sanger est moins utilisé, au profit de la technique basée sur la q-PCR (Quantitative PCR) ciblée sur les altérations les plus connues correspondant à des molécules ayant une AMM. Cette technique de q-PCR nécessite une cellularité tumorale d'environ 5-10% (47).

Sur la Plateforme Hospitalière de Génétique Moléculaire des Cancers de Nantes, lorsque le seuil de cellularité tumorale est en dessous des 10%, les prélèvements sont analysés mais rendus « non contributifs » si aucune altération n'est mise en évidence.

De nouvelles techniques de séquençage à très haut débit apparaissent comme le NGS (Next-Generation Sequencing) qui, en permettant l'étude d'un plus grand nombre de gènes, pourrait aider à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (48).

La recherche d'ADN tumoral circulant a également sa place dans deux situations :

- au diagnostic initial, en cas d'insuffisance de matériel tumoral pour rechercher les mutations de l'EGFR,
- lors de la progression sous ITK pour rechercher la mutation T790M de l'EGFR.

Néanmoins, même si la spécificité de cet examen est excellente de 99,9% (49), la sensibilité reste médiocre (50) variant entre 53% et 78% (51) selon la technique utilisée. Ceci implique qu'un résultat négatif sur l'ADN tumoral circulant ne signifie pas que la mutation n'est pas portée par la tumeur.

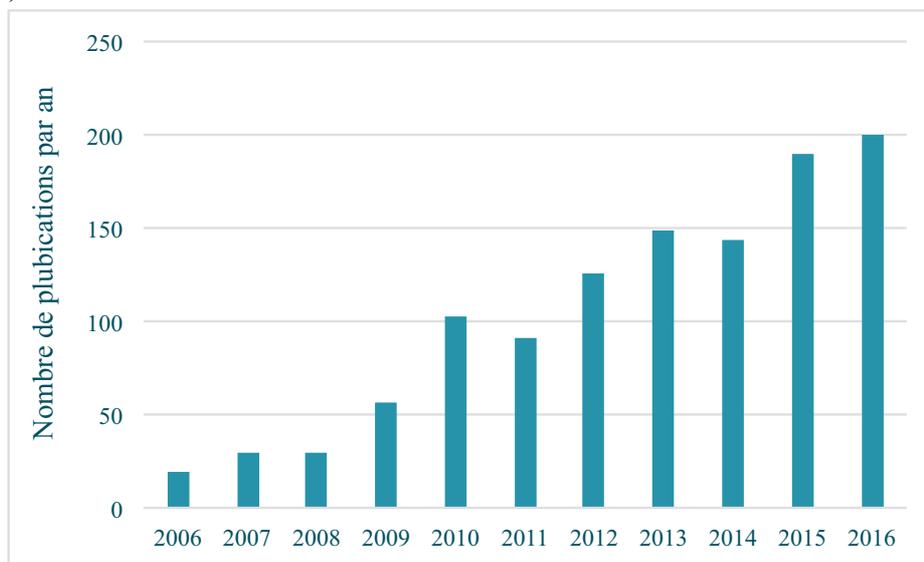
Les prélèvements cytologiques ou histologiques sont donc toujours à privilégier lors du diagnostic initial.

En conclusion, devant la place grandissante de la médecine de précision dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire, il apparaît primordial que les prélèvements puissent non seulement permettre un diagnostic histologique précis mais également la recherche des altérations portées par la tumeur.

La qualité des prélèvements ainsi que leur richesse en cellules tumorales ont donc aujourd'hui une importance majeure.

De plus, la fréquence des cancers diagnostiqués à un stade avancé place l'exploration du médiastin au centre des investigations.

Dans ce contexte, l'EBUS connaît un essor considérable depuis ces dix dernières années (Figure 11).



**Figure 11 : Evolution du nombre de publications annuelles sur l'EBUS depuis 10 ans**

*(Source PubMed)*

Néanmoins l'EBUS ne permet pas une exploration aisée de l'arbre bronchique et nécessite le plus souvent une sédation importante avec un coût global qui reste important.

La PTBA en fibroscopie bronchique standard sans guidage échographique représente une méthode moins invasive et facilement accessible d'exploration du médiastin.

## 1.4 Objectifs de l'étude

Comme décrit précédemment, la PTBA présente un intérêt dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire mais elle nous semble néanmoins sous utilisée.

Nous avons ainsi mené cette étude afin de réaliser un état des lieux sur la contribution de ce prélèvement au diagnostic du cancer broncho-pulmonaire.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le rendement diagnostique de la PTBA conventionnelle (sans guidage échographique) réalisée en fibroscopie bronchique standard au CHU de Nantes parmi une population de patients ayant un cancer broncho-pulmonaire.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- analyser le rendement de la PTBA selon le type histologique et selon l'aspect endobronchique,
- étudier l'apport de la PTBA par rapport aux biopsies bronchiques,
- évaluer la faisabilité du typage moléculaire sur ce type de prélèvement.

Nous avons également réalisé une analyse descriptive du geste comprenant le nombre de ponctions pratiquées, les sites prélevés, le lieu de prise en charge et les éventuelles complications graves rapportées.

## **2. Matériel et méthodes**

---

### **2.1 Schéma de l'étude**

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective s'intégrant dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles. Il s'agit d'une étude monocentrique menée au CHU de Nantes.

### **2.2 Population**

#### **2.2.1 Critères d'inclusion**

Les patients inclus dans cette étude devaient répondre aux deux critères :

- avoir eu un prélèvement par PTBA standard réalisé en fibroscopie standard au CHU de Nantes
- avoir un diagnostic de cancer broncho-pulmonaire primitif quel que soit le moyen d'obtention diagnostique.

#### **2.2.2 Critères d'exclusion**

Les patients ayant eu un prélèvement par PTBA réalisé uniquement au cours d'une échographie bronchique (EBUS) étaient exclus.

Les patients ayant un prélèvement par PTBA standard mais dont le diagnostic différait d'un cancer broncho-pulmonaire étaient exclus. Les diagnostics de ces patients exclus étaient néanmoins recensés afin d'explorer les autres diagnostics obtenus par la PTBA.

### **2.3 Recueil des données**

#### **2.3.1 Obtention de l'échantillon**

La sélection de patients a été réalisée à l'aide du logiciel métier DIAMIC, utilisé au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Nantes.

Le logiciel DIAMIC a permis d'obtenir par le code ADIPAC (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique, thésaurus de codifications pour les anatomopathologistes,) la liste de tous les prélèvements correspondants aux PTBA et codés « CHSG » reçus dans le service d'Anatomie et Cytologie

Pathologiques entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 et le 31 Juillet 2016, date de fin d'inclusion. Le code « CHSG » correspond à C pour prélèvement cytologique, H pour histologie et inclusion en paraffine et SG pour ganglion.

Les critères d'exclusion ont ensuite été appliqués à l'aide des données informatisées du patient recensées sur le logiciel CLINICOM.

Une fois les patients sélectionnés, toutes leurs données ont pu être recueillies grâce au logiciel CLINICOM (Annexe 3).

### **2.3.2 Données recueillies**

#### Données démographiques

- sexe
- âge au diagnostic
- statut tabagique et quantification en nombre de paquets-années
- exposition à l'amiante

Les consommations de cigarillos et de tabac à rouler ont été estimées selon les correspondances suivantes :

- un cigarillo équivalent à deux cigarettes
- un paquet de tabac à rouler équivalent à 40g de tabac soit deux paquets de cigarettes standards.

Lorsque l'activité professionnelle n'était pas renseignée dans le courrier médical ou que le courrier médical était manquant, l'exposition était classée « non connue ».

La consommation de cannabis n'a pas pu être relevée devant un manque de données trop conséquent lié à la recherche inconstante lors de l'interrogatoire médical.

#### Données endoscopiques

- éventuelle réalisation d'une première fibroscopie bronchique standard hors CHU
- aspect endoscopique (Annexes 4 et 5)
- type de prélèvements réalisés : PTBA sans biopsie bronchique ou PTBA avec biopsie bronchique
- sites prélevés (Annexe 6)
- nombre de passages réalisés par site

Le nombre de passages retenu était le nombre de passages envoyés au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques ou le nombre total en l'absence de précision.

#### Données des examens complémentaires

- éventuels examens réalisés en complément de la fibroscopie bronchique en vue de l'obtention du diagnostic

### Données d'anatomie et de cytologie pathologiques

- type histologique
- analyse de chaque type de prélèvement : PTBA +/- biopsie bronchique
- faisabilité de la recherche des biomarqueurs ALK et ROS1, réalisée sur coupes histologiques

### Données de biologie moléculaire

- faisabilité de la recherche des autres biomarqueurs lorsque le diagnostic de cancer était obtenu uniquement grâce au prélèvement de PTBA
- en cas de faisabilité incomplète, précision des biomarqueurs recherchés avec succès

### Données géographiques

- lieu de prise en charge
- complications graves en lien avec le geste avec éventuel transfert dans une autre unité

Les complications ont été considérées comme graves lorsqu'elles impliquaient une des situations suivantes :

- modification du lieu de prise en charge ou de la durée d'hospitalisation,
- et/ou instauration de thérapeutiques invasives,
- et/ou mise en jeu du pronostic vital.

Seules les complications graves dont l'imputabilité pouvait être liée à la fibroscopie ou au prélèvement de PTBA étaient retenues.

Ainsi, les complications per endoscopiques suivantes n'étaient pas retenues :

- saignement modéré contrôlé à l'aide de thérapeutiques locales comme l'instillation de sérum physiologique froid ou de Lidocaïne (Xylocaïne®) adrénalinée,
- désaturation résolutive spontanément ou à l'aide d'oxygénothérapie instaurée transitoirement pendant le geste endoscopique.

## 2.4 Description technique

### 2.4.1 Fibroscopie bronchique standard

Les endoscopes utilisés étaient soit ceux du fabricant PENTAX, modèle P16 (fibres optiques), soit ceux du fabricant FUJIFILM, modèle standard ou thérapeutique (avec vidéo) (Figure 12).



**Figure 12** : Endoscopes utilisés pendant l'étude : PENTAX modèle P16 avec fibres optiques (à gauche) ; FUJIFILM modèle standard avec vidéo (à droite)

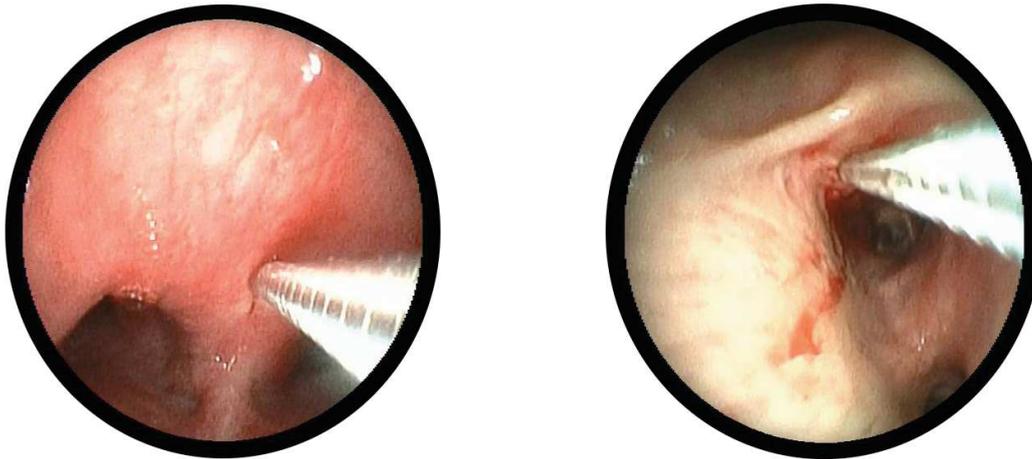
La fibroscopie bronchique était réalisée selon les pratiques du CHU de Nantes :

- prémédication intraveineuse, en l'absence de contre-indication, par Hydroxyzine (Atarax®) 50mg et titration de Midazolam (Hypnovel®) selon le protocole du service (Annexe 7),
- anesthésie locale par pulvérisation nasale et pharyngée de Lidocaïne (Xylocaïne®) à 5% puis pulvérisation endobronchique de Lidocaïne liquide à 2%.

### 2.4.2 Ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA)

Ce type de prélèvement est réalisé au CHU de Nantes depuis 2006 par différents praticiens dont l'expertise est variable : internes, chefs de clinique assistant, assistants ou praticien hospitalier.

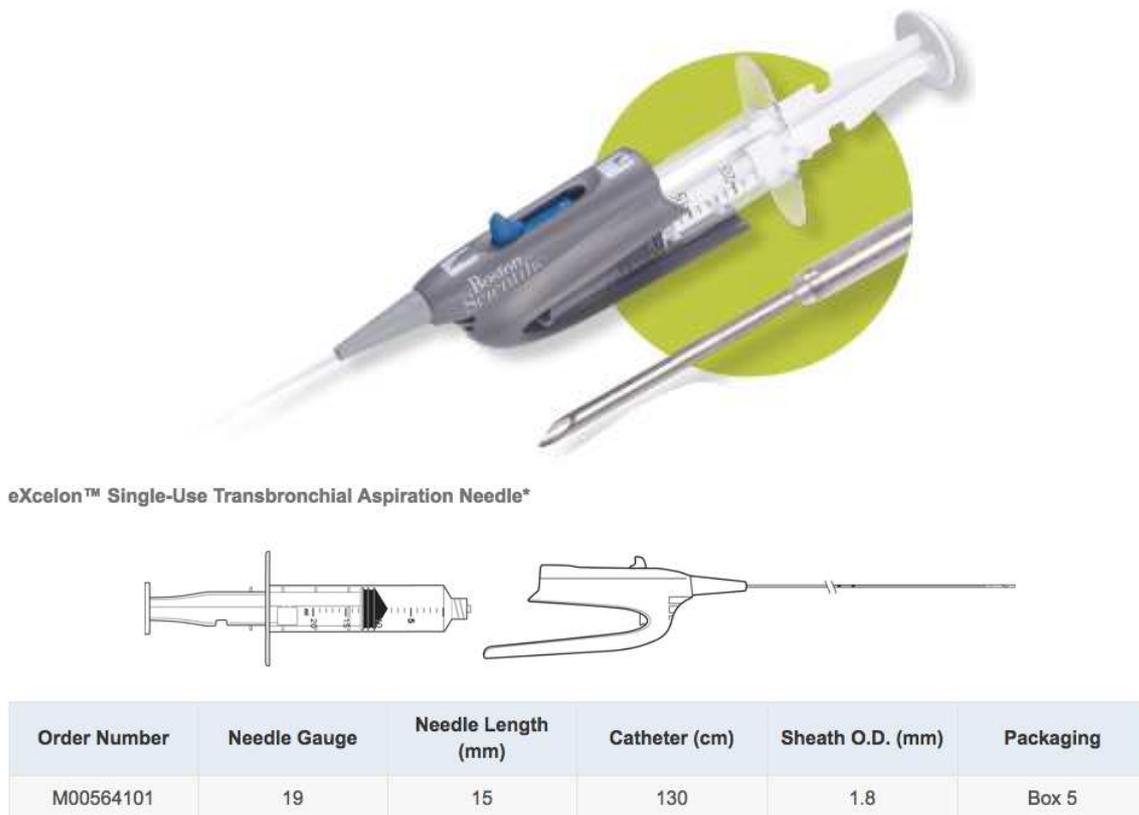
Les prélèvements réalisés correspondaient soit à des ponctions d'adénopathies médiastinales réalisées au niveau des sites ganglionnaires connus (Figure 13) soit à des ponctions de masse au contact de l'arbre trachéo-bronchique.



**Figure 13 :** PTBA dans les aires ganglionnaires pré carénaire 4R (à gauche) et sous carénaire 7 (à droite)

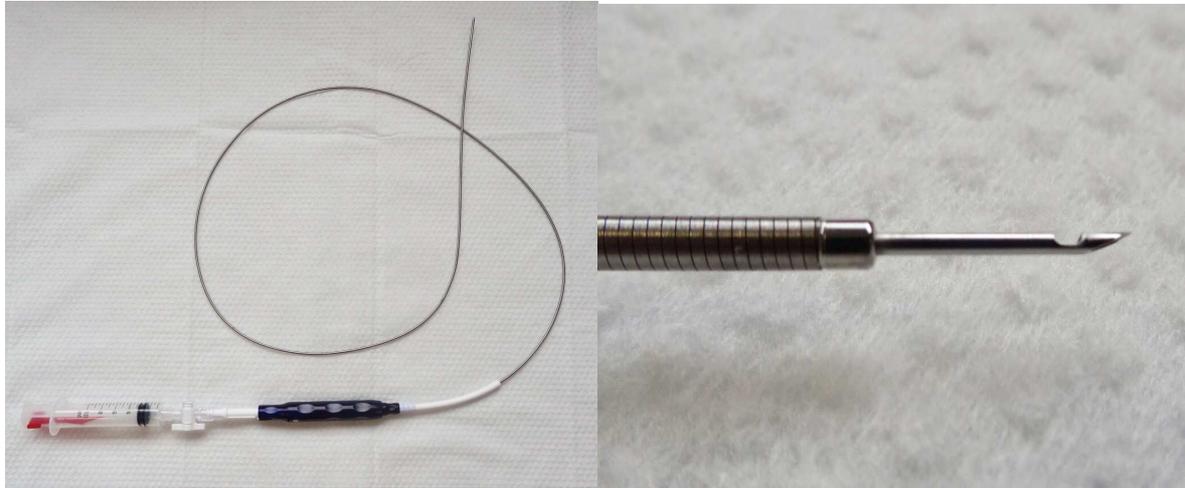
Les deux types d'aiguilles qui ont été utilisées au cours de la période de notre étude sont :

- de 2011 à 2014 : aiguille eXcelon du fabricant Boston Scientific (*référence M00564101*) à usage unique de 19 gauge dont le prix est d'environ 119,60 euros TTC (Figure 14).



**Figure 14 :** Descriptif de l'aiguille Boston Scientific

- de 2015 à 2016 : aiguille du fabricant Medi-Globe revendue par Asept InMed (référence 220836) dont le diamètre est plus petit de 22 gauge mais qui présente une échancrure latérale à son extrémité permettant la réalisation de micro fragments tissulaires. Le prix de l'aiguille est de 34,80 euros TTC (Figure 15).



RÉFÉRENCES COMMANDE / PRODUIT	GAUGE	LONGUEUR AIGUILLE	DIAMÈTRE GAINÉ MÉTAL	LONGUEUR CATHÉTER	DIAMÈTRE MINIMUM CANAL OPÉRATEUR
220836 / GAN - 01-19-100	21G / 0,8 mm	12 mm	1,9 mm	100 cm	2,1 mm

**Figure 15: Descriptif de l'aiguille Asept InMed**

Le motif du changement du type d'aiguille était essentiellement financier. Néanmoins il a été réalisé au préalable une comparaison de ces deux aiguilles sur une petite série de patients, permettant de s'assurer de l'absence de différence en terme de rentabilité diagnostique.

### 2.4.3 Analyse des prélèvements

Les prélèvements obtenus par PTBA, qu'ils soient cytologiques ou plus rarement histologiques, étaient recueillis dans du formol (fixateur de référence), puis adressés au service d'anatomie et cytologie pathologiques.

Après fixation d'au moins six heures selon les bonnes pratiques éditées par l'INCa en 2010, les prélèvements étaient inclus en paraffine après centrifugation afin de réaliser des cytoblocs. L'analyse anatomopathologique était réalisée sur coupe après coloration d'HES (Hématéine Eosine Safran) complétée d'une immunohistochimie permettant si nécessaire de préciser le diagnostic et d'étudier la surexpression des protéines ALK et ROS1 ou la présence d'un réarrangement du gène ALK et ROS1 par hybridation in situ.

Si la recherche de biomarqueurs était indiquée, des coupes de 10µm étaient réalisées à partir du cytobloc et envoyées au laboratoire de biochimie spécialisée de la Plateforme Hospitalière de Génétique Moléculaire des Cancers. Les mutations EGFR, KRAS, BRAF et

HER2 étaient recherchées à l'aide du thermocycleur Rotor-Gene® Q pour recherche en PCR temps réel sur les altérations connues (Figure 16).



**Figure 16 : Plateforme Rotor-Gene® Q de Qiagen : thermocycleur en PCR temps réel**

Les résultats du typage moléculaire étaient obtenus dans un délai maximal de quinze jours depuis la réalisation du prélèvement.

## **2.5 Analyse statistique**

L'analyse statistique des données a porté sur l'ensemble des patients inclus. Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées avec des effectifs et des pourcentages et les variables quantitatives avec des moyennes, écart-types, médianes et extrêmes (minimum, maximum).

Les données manquantes ont été définies comme non connues (NC) et définies en terme d'effectifs et pourcentages, aucune imputation des données manquantes n'a été faite.

La comparaison de proportions a été réalisée avec le test du Chi<sup>2</sup>. La comparaison de moyenne a été réalisée à l'aide du test de Student. Lorsque les conditions de validité de chaque test n'étaient pas remplies, des tests non paramétriques (de Fisher ou de Kruskal Wallis respectivement) ont été utilisés.

En termes d'inférence, les estimations ont été complétées par leurs intervalles de confiance à 95%. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

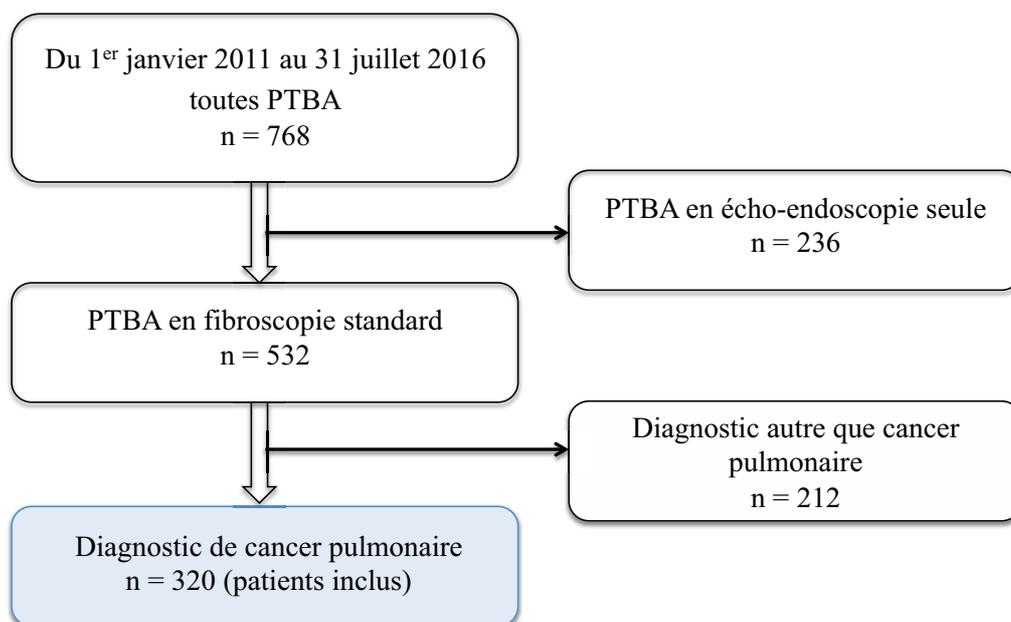
Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.3.2.

## 3. Résultats

### 3.1 Organigramme des patients inclus dans l'étude

L'étude a porté sur tous les prélèvements par PTBA réalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 juillet 2016. Pendant cette période, 768 patients avaient eu des prélèvements codés « PTBA » envoyés au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques. Parmi ces patients, 236 ont été exclus car la PTBA avait été réalisée uniquement au cours d'une écho-endoscopie bronchique. Le critère d'inclusion était la réalisation d'au moins une PTBA au cours d'une fibroscopie standard : ceux qui avaient eu à la fois une PTBA en fibroscopie standard et en écho-endoscopie étaient également inclus dans l'étude.

Parmi les 532 patients restants qui avaient eu une PTBA en fibroscopie standard, 212 patients avaient un diagnostic autre qu'un cancer broncho-pulmonaire et ont donc été exclus. Au total, 320 patients ont été inclus et analysés (Figure 17).



**Figure 17 : Organigramme des patients inclus dans l'étude**

Le nombre moyen de PTBA réalisées par an en fibroscopie bronchique standard pendant la période d'étude était de 95. Le détail des patients exclus et inclus par an est résumé dans le Tableau 3.

Année	Toutes PTBA	PTBA en écho endoscopie seule	PTBA en fibroscopie standard	Diagnostic autre que cancer pulmonaire	Diagnostic de cancer pulmonaire
2011	122	25	97	33	64
2012	134	53	81	28	53
2013	140	50	90	37	53
2014	158	57	101	30	71
2015	139	40	99	48	51
2016	75	11	64	36	28
Total	768	236	532	212	320

**Tableau 3 : Détail annuel de l'organigramme des patients de l'étude**

(Encadré noir : patients inclus dans l'étude)

### 3.2 PTBA hors cancer broncho-pulmonaire

Parmi les 212 patients qui ont eu une PTBA en fibroscopie bronchique standard mais dont le diagnostic n'était pas un cancer broncho-pulmonaire, dans presque 42,9% des cas aucun diagnostic n'était obtenu même avec d'autres examens ultérieurement réalisés. Ces cas correspondaient la plupart du temps à des adénopathies de petites tailles où l'arrêt des explorations avec surveillance avait été décidé devant la faible suspicion de cancer.

Dans les cas où un diagnostic était obtenu, la PTBA était principalement réalisée dans des contextes de sarcoïdoses (27,8%), de métastases ganglionnaires de cancers extra pulmonaires (12,3%) ou de lymphopathies (7,5%). (Tableau 4).

**Répartition des PTBA réalisées  
hors contexte de cancer pulmonaire  
n= 212**

	n	%
Absence de diagnostic	91	42,9%
Sarcoïdose	59	27,8%
Métastase ganglionnaire de cancer extra pulmonaire	26	12,3%
Lymphopathie	16	7,5%
Tuberculose	6	2,8%
Autre granulomatose	7	3,3%
Mésothéliome	3	1,4%
Surcharge minérale	2	0,9%
Amylose	1	0,5%
Goitre thyroïdien	1	0,5%
Total	212	100,0%

**Tableau 4 : Répartition des 212 PTBA réalisées hors contexte de cancer broncho-pulmonaire**

Parmi les 121 cas où un diagnostic a été retenu (Tableau 5), la PTBA a permis le diagnostic dans 65 cas soit un rendement global de 53,7% (IC<sub>95%</sub> [44% ; 63%]).

Le rendement de la PTBA était respectivement de 59,3% (IC<sub>95%</sub> [46% ; 72%]) pour la sarcoïdose, de 50% (IC<sub>95%</sub> [30% ; 70%]) pour les métastases ganglionnaires de cancers extra pulmonaires et pour la tuberculose et de 37,5% (IC<sub>95%</sub> [15% ; 65%]) pour les lymphopathies. Etait classée « autre granulomatose » toutes les granulomatoses dont l'origine n'avait pas pu être déterminée, avec un rendement de la PTBA pour 2 des 7 cas, soit 28,6% (IC<sub>95%</sub> [3,7% ; 71%]).

Parmi les lymphopathies, on regroupait les lymphomes B, Hodgkiniens ou non Hodgkiniens, les lymphomes T et les lymphopathies de bas grade.

Les cas de mésothéliomes, surcharges minérales, amylose et goitre thyroïdien ne représentaient que trois cas ou moins, ce qui n'a pas permis d'étudier un rendement diagnostique (rendu « NA », Non Applicable).

#### Rendement diagnostique de la PTBA hors contexte de cancer pulmonaire

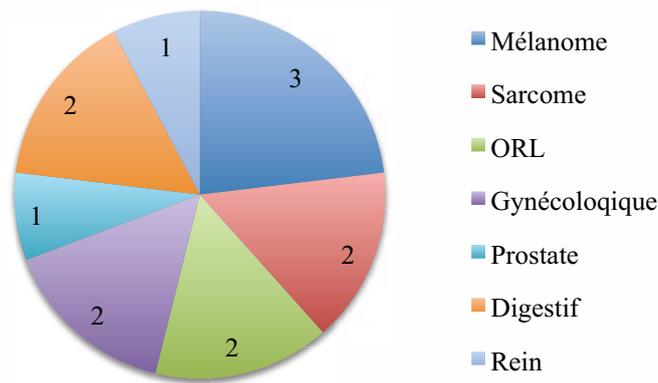
n=121

	Réalisés n	Diagnostics obtenus en PTBA n	% succès PTBA
Sarcoïdose	59	35	59,3%
Métastase ganglionnaire de cancer extra pulmonaire	26	13	50,0%
Lymphopathie	16	6	37,5%
Tuberculose	6	3	50,0%
Autre granulomatose	7	2	28,6%
Mésothéliome	3	2	NA
Surcharge minérale	2	2	NA
Amylose	1	1	NA
Goitre thyroïdien	1	1	NA
Total	121	65	53,7%

**Tableau 5 : Rendement diagnostique de la PTBA des 121 patients hors contexte de cancer broncho-pulmonaire**

(NA : Non Applicable)

Pour les 13 cas de cancer extra pulmonaires diagnostiqués grâce à la PTBA de métastase ganglionnaire, la répartition des cancers primitifs était la suivante : 3 cas de mélanome, 3 cas de sarcome, 1 cancer du sein, 1 cancer de l'endomètre, 1 cancer de la prostate, 1 cancer de l'œsophage, 1 cancer du colon et 1 cancer du rein (Figure 18).



**Figure 18 : Répartition des 13 cancers extra pulmonaires dont le diagnostic a été obtenu par PTBA**

### 3.3 Caractéristiques des patients

Parmi les 320 patients inclus, il y avait 230 hommes (72%) et 90 femmes (28%) (Tableau 6). La moyenne d'âge global était de 64 ans avec un écart type de 10,7 ans. La différence d'âge était statistiquement non significative (NS) entre les deux sexes ( $p=0,5539$ ).

Les facteurs de risques majeurs (tabac, amiante) ont été recueillis et leur répartition ont été décrites en fonction du sexe des patients.

Les données concernant la consommation de cannabis n'ont pas pu être relevées devant un manque de données trop conséquent.

Il y avait un nombre plus important de tabagiques actifs ou sevrés dans le groupe des hommes comparé au groupe des femmes (95,7% versus 68,9%,  $p<0,0001$ ). La moyenne de consommation tabagique était de  $42,7 \pm 21,6$  paquets-année pour les 220 hommes et de  $36,9 \pm 23$  paquets-année pour les 62 femmes.

L'exposition à l'amiante était plus importante dans le groupe des hommes comparé aux femmes (17% versus 1,1%,  $p<0,0001$ ).

Parmi les types histologiques, 233 CBNPC (72,8%) et 83 CBPC (25,9%) ont été rapportés. Il n'y avait pas de différence significative de répartition des types histologiques entre les groupes des hommes et celui des femmes ( $p=0,5889$ ).

Une troisième catégorie histologique, classée « autres » comprenait deux tumeurs carcinoïdes (0,6%) et deux cancers indéterminés (0,6%). Ces cancers indéterminés ont néanmoins été considérés comme des primitifs broncho-pulmonaires hautement probables et donc inclus dans l'étude devant un faisceau d'arguments (patients fumeurs et données cliniques et scannographiques compatibles).

Parmi les 233 cas de CBNPC, on retrouvait :

- 56,2% (131/233) d'adénocarcinomes dont 105 cas de type TTF1+ et 26 de type TTF1-
- 21,5% (50/233) de CBNPC type NOS (Non Otherwise Specified) où l'immunohistochimie n'a pas permis de faire la distinction entre adénocarcinome et carcinome épidermoïde
- 20,6% (48/233) de carcinomes épidermoïdes
- 0,9% (2/233) de carcinomes sarcomatoïdes
- 0,9% (2/233) de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

### Caractéristiques des 320 patients

	Hommes n = 230 72%		Femmes n = 90 28%		Total n = 320		p value
<b>Age au diagnostic (ans)</b>							NS
moyenne +/- écart type	63,9	10,2	63,0	12,0	64	10,7	
médiane (extrêmes)	64	(24-89)	64	(35-90)	64	(24-90)	
<b>Tabagisme</b>							<0,0001
Fumeur (actif ou sevré)	220	95,7%	62	68,9%	282	88,1%	
Non fumeur	3	1,3%	25	27,8%	28	8,8%	
Non connu	7	3,0%	3	3,3%	10	3,1%	
Si fumeur : nb PA moyenne +/- écart type	42,7	21,6	36,9	23,0	37,3	24,3	
médiane (extrêmes)	40,0	(2-132)	35,0	(1-120)	40,0	(1-132)	
<b>Exposition amiante</b>							<0,0001
Oui	39	17,0%	1	1,1%	40	12,5%	
Non	149	64,8%	71	78,9%	220	68,8%	
Non connue	42	18,3%	18	20,0%	60	18,8%	
<b>Type histologique</b>							NS
<b>CBNPC</b>	167	72,6%	66	73,3%	233	72,8%	
Adénocarcinome TTF1+	67	29,1%	38	42,2%	105	32,8%	
Adénocarcinome TTF1-	20	8,7%	6	6,7%	26	8,1%	
CBNPC type NOS	40	17,4%	10	11,1%	50	15,6%	
Carcinome épidermoïde	38	16,5%	10	11,1%	48	15,0%	
Carcinome sarcomatoïde	2	0,9%	0	0,0%	2	0,6%	
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	0	0,0%	2	2,2%	2	0,6%	
<b>CBPC</b>	61	26,5%	22	24,4%	83	25,9%	
<b>Autres</b>	2	0,9%	2	2,2%	4	1,3%	
Tumeur carcinoïde	1	0,4%	1	1,1%	2	0,6%	
Cancer indéterminé	1	0,4%	1	1,1%	2	0,6%	

**Tableau 6 : Caractéristiques des 320 patients inclus dans l'étude**

(NS : Non Significatif)

### 3.4 Détail des examens réalisés

Comme l'impliquent les critères de sélection de la population, les 320 patients ont eu une fibroscopie bronchique standard avec PTBA.

Parmi eux, 220 ont eu également une biopsie bronchique et les 100 autres patients n'ont eu que la PTBA sans biopsie bronchique (Tableau 7).

Lorsque le diagnostic n'était pas obtenu en fibroscopie bronchique, un voire deux examens complémentaires étaient réalisés à visée diagnostique.

Au total, en complément de la fibroscopie bronchique, il a été réalisé : 22 ponctions biopsies pulmonaires transpariétales dont 18 avec guidage scannographique et 4 avec guidage échographique, 15 biopsies extra thoraciques (Tableau 8), 11 écho-endoscopies bronchiques, 3 bronchoscopies rigides, 4 médiastinoscopies, 5 lobectomies, 2 pneumonectomies, 1 biopsie pulmonaire chirurgicale et 1 ponction pleurale (Tableau 7).

Examens réalisés à visée diagnostique			
<b>Fibroscopie bronchique</b>			
PTBA sans BB			100
PTBA avec BB			220
Total			320
<b>Examens complémentaires à la fibroscopie bronchique</b>			
	2e examen	3e examen	Total
Ponction biopsie pulmonaire transpariétale	22		22
Biopsie extra thoracique	14	1	15
Echo-endoscopie bronchique	10	1	11
Bronchoscopie rigide	3		3
Médiastinoscopie	3	1	4
Lobectomie	3	2	5
Pneumonectomie	2		2
Biopsie pulmonaire chirurgicale	1		1
Ponction pleurale	1		1
Total	59	5	64

**Tableau 7 : Détail des examens réalisés à visée diagnostique**

(BB : Biopsie Bronchique)

Biopsie extra thoracique	
Adénopathie	
sus claviculaire	4
cervicale	1
Hépatique	5
Surrénale	3
Osseuse	2
Total	15

**Tableau 8 : Localisation des 15 biopsies extra thoraciques**

### 3.5 Objectif principal : rendement global PTBA

Sur les 320 patients analysés, le prélèvement par PTBA a permis d'obtenir un **diagnostic précis de cancer**, avec définition du type histologique, pour **219 patients**.

Cela représente un **taux de succès de 68,4%** (IC<sub>95%</sub> [63,3% ; 73,5%]) (Tableau 9).

Pour 4 patients (soit 1,3%), la PTBA a permis de mettre en évidence une infiltration tumorale sans possibilité de préciser le type histologique. Pour 16 patients, du matériel ganglionnaire était retrouvé sans présence de cellule tumorale. Enfin pour 81 patients soit 25,3%, le prélèvement était non contributif.

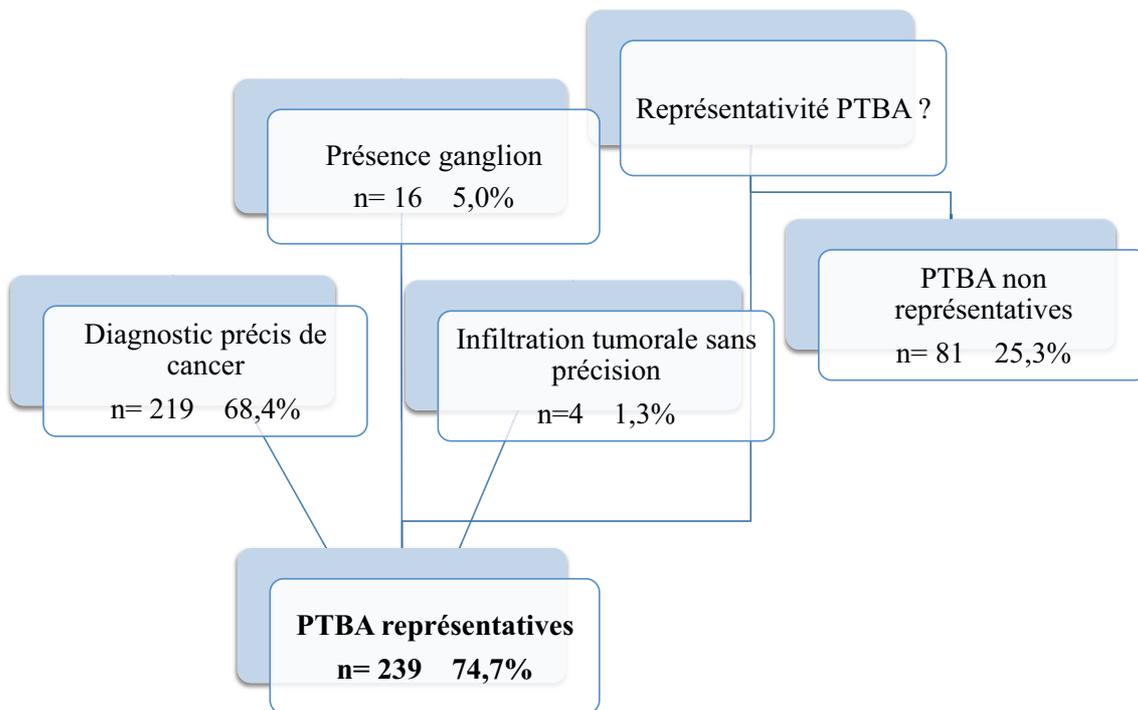
#### Résultat des PTBA n=320

	n	%
<b>Diagnostic précis de cancer</b>	<b>219</b>	<b>68,4%</b>
Diagnostic d'infiltration tumorale sans précision	4	1,3%
Matériel ganglionnaire sans précision sur l'étiologie	16	5,0%
Prélèvement non informatif	81	25,3%
Total PTBA	320	100,0%

**Tableau 9 : Objectif principal : résultats obtenus par la PTBA pour les 320 patients**

Au delà du diagnostic précis de cancer broncho-pulmonaire, les prélèvements étaient jugés représentatifs si au moins une des PTBA réalisées au cours de la fibroscopie bronchique d'un patient retrouvait du parenchyme ganglionnaire ou des cellules tumorales.

Au total, 239 prélèvements étaient représentatifs, soit 74,7% (IC<sub>95%</sub> [69,9% ; 79,5%]) (Figure 19).



**Figure 19 : Evaluation de la représentativité des PTBA pour les 320 patients**

Détail des quatre cas (1,4%) de diagnostic d'infiltration tumorale sans précision sur la PTBA :

- deux patients avaient eu, en plus de la PTBA, des biopsies bronchiques qui n'avaient pas permis non plus de préciser l'histologie. Leurs évolutions cliniques ont été défavorables, impliquant une prise en charge palliative ne permettant pas la réalisation d'examens complémentaires à visée diagnostique ;
- pour les deux autres patients, d'autres examens complémentaires à visée diagnostique ont été réalisés. Pour l'un, une biopsie pulmonaire transpariétale sous guidage scannographique a permis de conclure à un carcinome épidermoïde. Pour l'autre, une biopsie des surrénales a retrouvé le même résultat d'infiltration tumorale que la PTBA, nécessitant le réalisation d'un troisième examen : une biopsie ostéo médullaire apportant le diagnostic de CBNPC de type NOS.

Pour trois de ces quatre patients, l'histologie du cancer n'a pas pu être précisée en raison d'un prélèvement par PTBA trop nécrotique.

Détail des examens ayant permis l'obtention du diagnostic précis pour les 320 patients (Tableau 10)

Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire précis a été obtenu par :

- la fibroscopie bronchique pour 260 patients (soit 81,3% IC<sub>95%</sub> [77,0% ; 85,5%]) ;
- les autres examens complémentaires à la fibroscopie bronchique dans 58 cas (soit 18,1% IC<sub>95%</sub> [13,9% ; 22,3%]) ;

- pour deux patients, détaillés précédemment, l'évolution défavorable n'a pas permis d'obtenir un diagnostic précis.

<b>Examens obtenant le diagnostic histologique précis</b>			
	n	%	IC 95%
<b>Fibroscopie bronchique</b>	<b>260</b>	<b>81,3%</b>	<b>[77,0 ; 85,5]</b>
<b>Examens complémentaires à la fibroscopie bronchique</b>	<b>58</b>	<b>18,1%</b>	<b>[13,9 ; 22,3]</b>
Ponction biopsie pulmonaire transpariétale	20	6,3%	
Biopsie extra thoracique	13	4,1%	
Echo-endoscopie bronchique	10	3,1%	
Bronchoscopie rigide	3	0,9%	
Médiastinoscopie	3	0,9%	
Lobectomie	5	1,6%	
Pneumonectomie	2	0,6%	
Biopsie pulmonaire chirurgicale	1	0,3%	
Ponction pleurale	1	0,3%	
<b>Aucun examen obtenant le diagnostic histologique précis</b>	<b>2</b>	<b>0,60%</b>	
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>100,0%</b>	

**Tableau 10 : Examens obtenant le diagnostic histologique précis**

## 3.6 Objectifs secondaires

### 3.6.2 Rendement selon le type histologique et l'aspect endobronchique

Le rendement diagnostique de la PTBA était significativement différent chez les patients atteints de CBPC et chez les patients atteints de CBNPC ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 11).

Le taux de rendement diagnostique chez les CBNPC est de 62,2% ; il est de 88,0% chez les CBPC.

### Rendement diagnostique PTBA selon type histologique

	Réalisés	Succès	Taux succès	p value
CBNPC	233	145	62,2%	<0,0001
CBPC	83	73	88,0%	
Autres	4	1		
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>219</b>	<b>68,4%</b>	

**Tableau 11 : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon le type histologique : CBNPC ou CBPC**

En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans le rendement diagnostique de la PTBA selon l'aspect endobronchique ( $p=0,3945$ ) (Tableau 12).

Les taux de succès de la PTBA pour les patients sans aucune anomalie endobronchique, avec une atteinte sous muqueuse ou une lésion exophytique, avec une compression extrinsèque ou avec les deux types d'atteintes sont respectivement de 63,2%, 66,4%, 70,0%, 75,7%.

La présence ou l'absence de compression extrinsèque n'a pas été retrouvé comme un facteur influençant le taux de succès de la PTBA ( $p=0,1302$ ) (Tableau 13).

### Rendement diagnostique PTBA selon aspect endobronchique

	Réalisés	Succès	Taux succès	p value
Absence d'anomalie	76	48	63,2%	NS
Sous muqueuse ou exophytique	113	75	66,4%	
Compression extrinsèque	60	42	70,0%	
Les deux types d'atteintes	70	53	75,7%	
Non connue	1	1		
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>219</b>	<b>68,4%</b>	

**Tableau 12 : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon l'aspect endobronchique**

### Rendement diagnostique PTBA selon aspect endobronchique

	Réalisés	Succès	Taux succès	p value
Présence d'une compression extrinsèque	130	95	73,1%	NS
Absence de compression extrinsèque	189	123	65,1%	
Non connue	1	1		
Total	320	219	68,4%	

**Tableau 13 : Etude du rendement diagnostique de la PTBA selon la présence ou non d'une compression extrinsèque**

### 3.6.2 Apport de la PTBA en complément des biopsies bronchiques pour cette population de patients

Comme décrit précédemment dans le Tableau 10, la fibroscopie bronchique a permis l'obtention du diagnostic pour 260 des 320 patients, soit dans 81,3% des cas.

Lors de cette fibroscopie bronchique, le prélèvement par biopsie bronchique a permis le diagnostic chez 141 patients de cette population, soit 44,1% (Tableau 14).

Ainsi, la réalisation d'un prélèvement par PTBA chez ses patients a permis une augmentation du rendement diagnostique de 37,2%, cela correspond à 119 patients diagnostiqués par la PTBA seule.

### Prélèvements obtenant le diagnostic histologique précis

	n	%	IC 95%
Biopsie bronchique positive seule	41	12,8%	[9,2 ; 16,5]
PTBA et biopsie bronchique positives	100	31,3%	[26,2 ; 36,3]
Total biopsies bronchiques positives	141	44,1%	[38,6 ; 49,5]
<b>PTBA positive seule</b>	<b>119</b>	<b>37,2%</b>	<b>[31,9 ; 42,5]</b>
Fibroscopie bronchique	260	81,3%	[77,0 ; 85,5]

**Tableau 14 : Analyse de l'apport de la PTBA en complément des biopsies bronchiques**

*(Dans ce tableau, le prélèvement est dit « positif » lorsqu'il permet d'obtenir le diagnostic)*

Détail des 100 patients n'ayant eu qu'une PTBA au cours de la fibroscopie bronchique, sans biopsie bronchique :

Le diagnostic a été obtenu par la PTBA chez 64 de ces 100 patients soit un rendement de 64% (IC<sub>95%</sub> [53,4% ; 74,6%]). Parmi ces 100 patients, l'aspect endobronchique révélait une compression extrinsèque dans 31% des cas et ne présentait pas d'anomalie de la muqueuse dans 64% des cas, expliquant ainsi pourquoi il n'avait pas été réalisé de biopsie bronchique en accompagnement de la PTBA.

Pour les 5 patients restants (5%), une atteinte sous muqueuse était décrite dans 3 cas, un bourgeon tumoral sous segmentaire non accessible dans 1 cas et un bourgeon tumoral à l'entrée de la bronche souche droite dans le dernier cas. Il n'y a que dans ce dernier cas où il n'a pas pu être expliqué rétrospectivement l'absence de biopsie bronchique réalisée.

Détail des 220 patients ayant eu les deux prélèvements (PTBA et biopsie bronchique) au cours de la fibroscopie bronchique :

<b>PTBA versus biopsie bronchique</b>		
<b>n = 220</b>		
	Biopsie bronchique +	Biopsie bronchique -
PTBA +	100	56
PTBA -	41	23

**Tableau 15 : Rendements respectifs de la PTBA et de la biopsie bronchique pour les 220 patients ayant eu les deux types de prélèvements**

*(Dans ce tableau, le prélèvement est dit « positif » lorsqu'il permet d'obtenir le diagnostic)*

Comme décrit dans le Tableau 15, 41 des 220 patients (soit 18,6% IC<sub>95%</sub> [13,7% ; 24,4%]) ayant eu les deux types de prélèvements, avaient un diagnostic obtenu en biopsie bronchique alors que la PTBA était en échec pour le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire.

Néanmoins, la biopsie bronchique était négative dans 79 cas (soit 35,9% IC<sub>95%</sub> [29,6% ; 42,6%]), dont 56 étaient positifs avec la PTBA.

Au total, parmi ces patients ayant eu les deux prélèvements, 25,5% (56/220) IC<sub>95%</sub> [19,8% ; 31,7%] des diagnostics étaient obtenus par la PTBA seule.

Afin de pouvoir anticiper ces cas de « rattrapages » de la biopsie bronchique par la PTBA, nous avons essayé de mettre en évidence des facteurs auxquels ils étaient associés (Tableau 16).

**Analyse des échecs de la BB**  
n=79

	Succès PTBA n=56	Echec PTBA n=23	Total n=79	Taux succès PTBA	p value
<b>Type histologique</b>					
CBNPC	37	21	58	63,8%	0,003
CBPC	19	0	19	100,0%	
Autres	0	2	2		
<b>Aspect endobronchique</b>					
Absence d'anomalie	9	2	11	81,8%	NS
Sous muqueuse ou exophytique	20	8	28	71,4%	
Compression extrinsèque	15	3	18	83,3%	
Les deux types d'atteintes	12	10	22	54,5%	
Non connue	0	0	0		

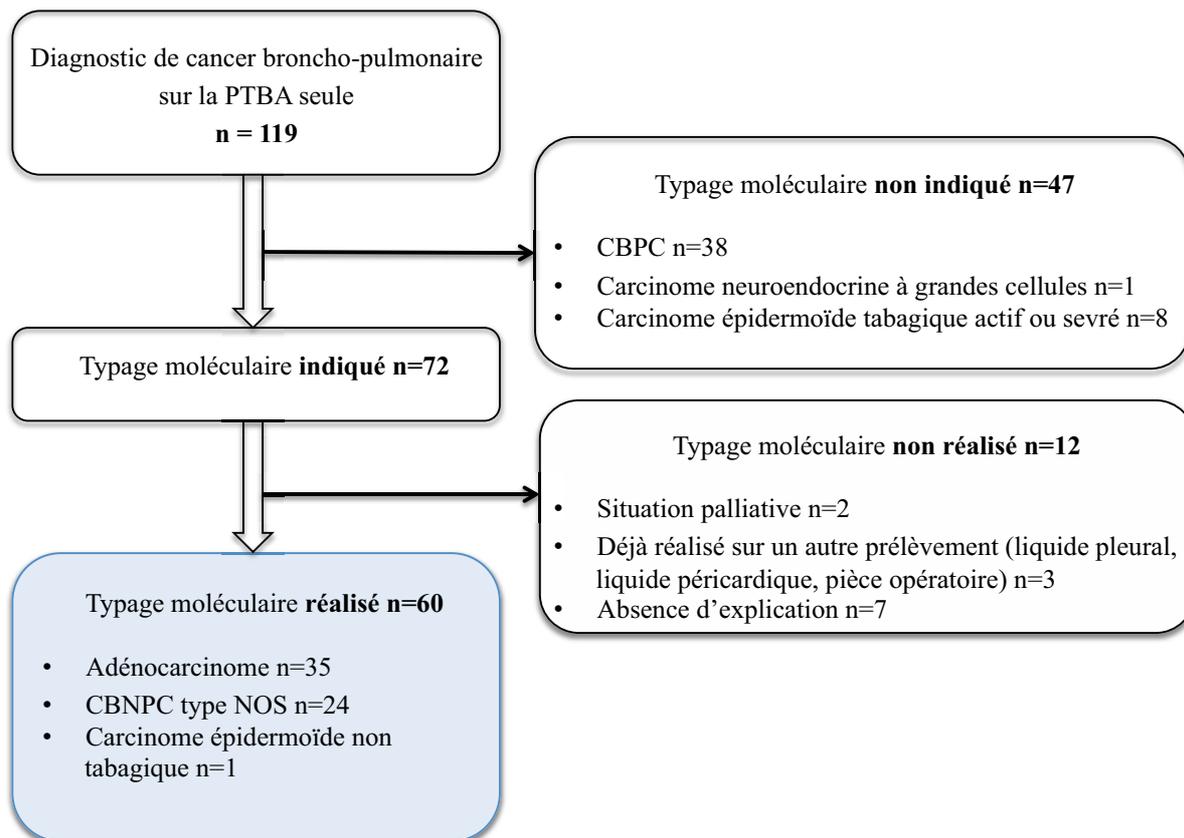
**Tableau 16 : Analyse des échecs de la biopsie bronchique « rattrapés » par la PTBA**

Dans ces cas où la PTBA donnait le diagnostic de cancer alors que la biopsie bronchique était en échec, le rendement de la PTBA était significativement meilleur en cas de CBPC (p=0,003).

Il n'a pas été mis en évidence de rendement de la PTBA selon l'aspect endobronchique (p=0,2134) ni selon la présence ou non d'une compression extrinsèque (p=0,6721).

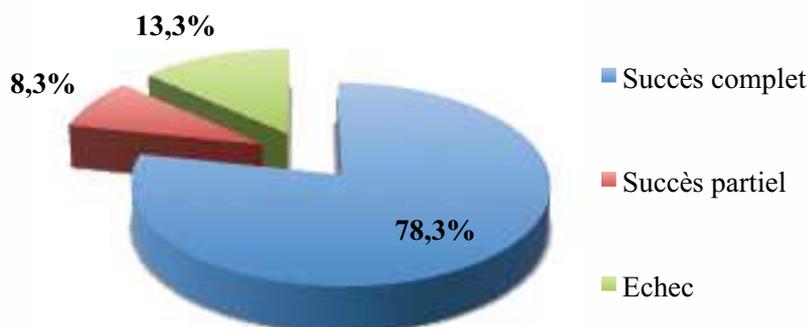
### 3.6.3 Etude de la faisabilité du typage moléculaire

Parmi les 119 cas où le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire était obtenu uniquement sur la PTBA, la réalisation du typage moléculaire était indiquée pour 72 de ces cas (60,5%). La figure 20 résume les cas où le typage moléculaire n'était pas indiqué et également ceux où, malgré l'indication, il n'a pas été réalisé.



**Figure 20 : Détail de la réalisation du typage moléculaire**

Parmi les 60 cas où le typage moléculaire a été réalisé sur le prélèvement de PTBA (Figure 20), l'analyse a pu être réalisée de manière complète avec recherche de toutes les mutations pour 47 cas (78,3% IC<sub>95%</sub> [67,9% ; 88,8%]), de manière partielle pour 5 cas (8,3%) et n'a pas pu être réalisée pour 8 cas (13,3%) (Figure 21).



**Figure 21 : Résultat du typage moléculaire sur le prélèvement par PTBA**

Dans les cas où le typage moléculaire a pu être fait de manière partielle (n=5), les translocations d'ALK, ROS1 et mutations d'EGFR ont toujours pu être faites. La recherche

de mutation BRAF n'a pas pu être faite dans 4 des 5 cas, HER 2 dans 4 des 5 cas et KRAS dans 1 seul des 5 cas.

Dans les cas où le typage moléculaire n'a pas pu être fait (n=8), pour 7 de ces cas, le prélèvement n'a pas pu être envoyé à la Plateforme de Génétique moléculaire du fait d'un épuisement du matériel et disparition des cellules tumorales. Pour le dernier cas, le prélèvement a été envoyé à la plateforme mais rendu « non significatif » en raison d'une quantité insuffisante de cellules tumorales inférieure à 10%.

## 3.7 Analyse descriptive du geste

### 3.7.1 Nombre de fibroscopies standards

Parmi les 320 patients inclus dans l'étude, 42 (13,1%) ont eu deux fibroscopies bronchiques standards.

Le délai moyen entre les deux fibroscopies était de 14 jours avec un écart-type de 9,8 jours, allant de 2 jours au minimum à 42 jours au maximum.

Parmi ces 42 patients, 36 (11,2%) n'ont eu le prélèvement PTBA que lors de la seconde fibroscopie avec obtention du diagnostic de cancer broncho-pulmonaire par la PTBA chez 28 de ces 36 patients (77,8% IC<sub>95%</sub> [64,2% ; 91,4%]) (Tableau 17).

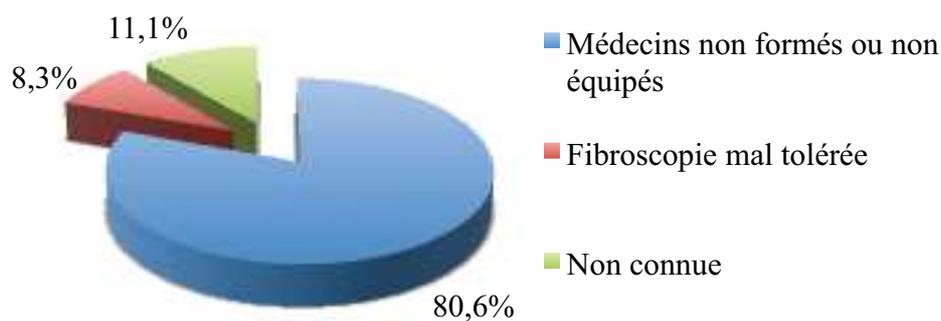
<b>Analyse des patients ayant eu deux fibroscopies n= 42</b>			
<b>PTBA réalisées uniquement lors de la 2e fibroscopie</b>		<b>Succès = obtention diagnostic</b>	
n		n	% IC
36		28	77,8% [64,2 ; 91,4]

**Tableau 17 : Analyse de la position de la PTBA parmi les 42 patients ayant eu deux fibroscopies bronchiques standards**

La réalisation de la PTBA uniquement lors d'une seconde fibroscopie chez ces 36 patients pouvait être expliquée par :

- l'absence de formation des médecins ou l'absence d'équipement pour la réalisation du prélèvement : 29 cas (80,6% IC<sub>95%</sub> [64,0% ; 91,8%]) dont 8 au CHU de Nantes (22,2%) et 21 en dehors du CHU de Nantes (58,3%)
- la mauvaise tolérance de la fibroscopie rendant impossible la réalisation du prélèvement : 3 cas (8,3%)

Pour 4 cas (11,1%) aucune explication n'a été retrouvée (Figure 22).

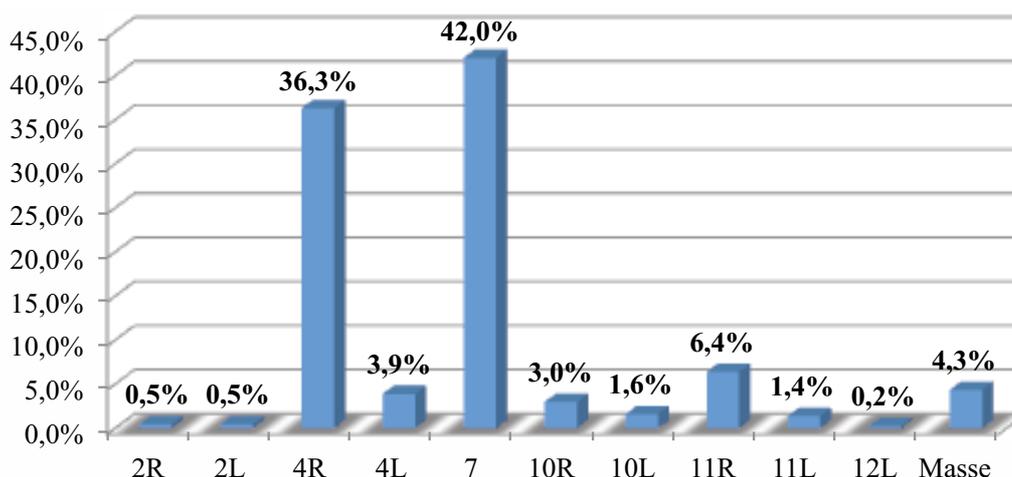


**Figure 22 :** Explications de la réalisation de la PTBA lors d'une seconde fibroscopie pour 36 patients

### 3.7.2 Description des sites prélevés et du nombre de ponctions réalisées

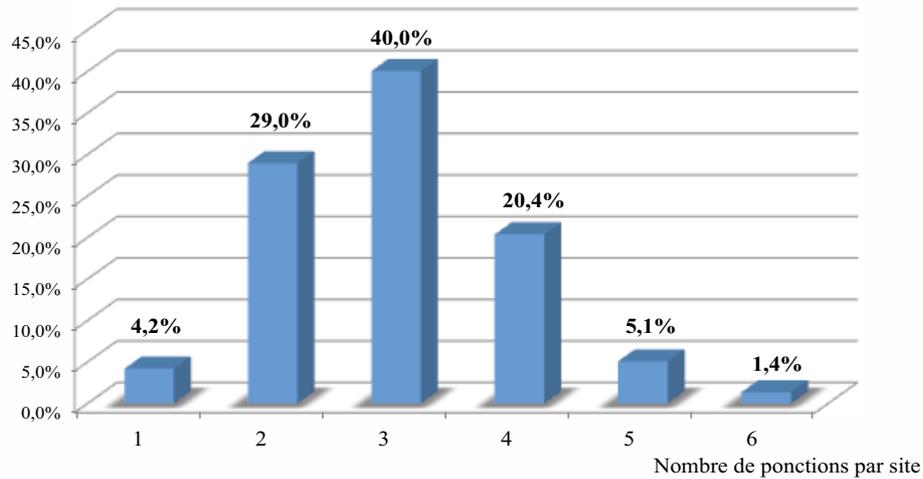
Le nombre total de sites prélevés était de 438 car un ou plusieurs sites étaient prélevés pour chaque patient .

Les sites ganglionnaires (Annexe 6) les plus fréquemment prélevés étaient les sites sous carénaire 7 (n=184 soit 42,0%) et latéro-trachéale droit 4R (n=159 soit 36,3%), représentant à eux deux la grande majorité des sites prélevés (343/438 soit 78,3%). Les autres sites étaient prélevés de manière plus anecdotique (Figure 23). 4,3% (n=19) des PTBA étaient réalisées au niveau d'une masse au contact de l'arbre trachéo bronchique en dehors d'un site ganglionnaire.



**Figure 23 :** Fréquence des sites prélevés

Le nombre de ponctions réalisées au niveau d'un même site était compris entre 1 et 6 (Figure 24). Le nombre moyen de ponctions réalisées par site était de 2,6. Les sites étaient le plus fréquemment ponctionnés à 2, 3 ou 4 reprises. A noter que la réalisation de 6 ponctions au niveau d'un même site est restée exceptionnelle, réalisée chez seulement deux des 320 patients.



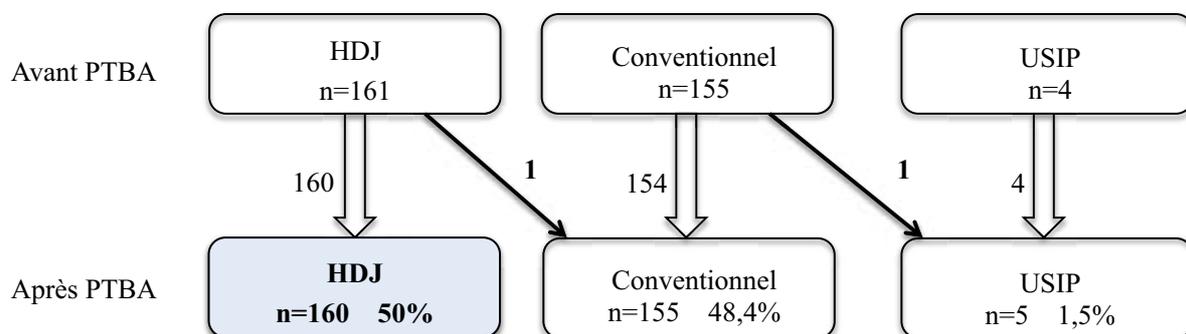
**Figure 24 : Nombre de ponctions réalisées par site**

### 3.7.3 Lieux de prise en charge

Avant la réalisation de la PTBA, les patients étaient pris en charge en Hôpital De Jour (HDJ) (161 cas), en hospitalisation conventionnelle (155 cas) ou dans l'Unité de Soins Intensifs de Pneumologie (USIP) (4 cas) (Figure 25).

Deux patients ont été transférés vers d'autres services après la réalisation de la fibroscopie bronchique avec PTBA : un patient vers le secteur conventionnel et un vers l'USIP.

Au total, 50% des 320 patients de l'étude ont été pris en charge en Hôpital de Jour, sans nécessité de nuit d'hospitalisation.



**Figure 25 : Lieux de prise en charge initiale et éventuels transferts**

(HDJ : Hôpital De Jour ; USIP : Unité de Soins Intensifs de Pneumologie)

### 3.7.4 Complications

Parmi les 320 patients, trois (0,9%) ont présenté des complications suite au geste de fibroscopie bronchique avec PTBA, expliquant les deux transferts précédemment décrits :

- La 1<sup>ère</sup> patiente de 63 ans, initialement hospitalisée en secteur conventionnel, présentait une compression extrinsèque de la bronche souche gauche et infiltration de la carène liées à un cancer épidermoïde pulmonaire. Elle a présenté une **détresse respiratoire aigüe** suite à la fibroscopie nécessitant une oxygénothérapie haut débit puis transfert en USIP pour pose de prothèse bronchique le lendemain, sans recours à une intubation oro-trachéale.
- Le 2<sup>e</sup> patient de 68 ans, initialement pris en charge en Hôpital de Jour (HDJ), a présenté un **pic fébrile à 39°C** suite à la fibroscopie bronchique. Il a été transféré en secteur conventionnel pour surveillance permettant une sortie de l'hôpital le lendemain sans complication infectieuse ni instauration d'antibiothérapie.
- La 3<sup>e</sup> patiente de 90 ans a présenté une **hémoptysie** suite à la fibroscopie bronchique, devant laquelle l'anticoagulation curative instaurée préalablement pour un thrombus dans l'oreille gauche a été interrompue. Malheureusement, elle a présenté un accident vasculaire cérébral ischémique avec décès dans les suites.

Au total, parmi ces trois complications, les deux premières étaient liées au geste de fibroscopie bronchique et non spécifiquement au prélèvement de PTBA. Le décès de la troisième patiente n'était pas directement lié à la fibroscopie bronchique.

## 4. Discussion

---

### 4.1 Comparaison des résultats aux données de la littérature

#### 4.1.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients

Notre étude, menée de 2011 à 2016, reflète la proportion prédominante de cancers broncho-pulmonaires survenant chez l'homme avec 72% d'hommes et 28% de femmes, similaires aux données de l'INCa rapportant 71% d'hommes parmi les nouveaux estimés en 2012 (1). L'âge moyen au diagnostic dans notre étude était de 63,9 ans pour les hommes et 63 ans pour les femmes, soit environ deux ans plus jeunes que les données de l'INCa en 2012 où l'âge moyen au diagnostic était estimé à 66 ans pour les hommes et 65 ans respectivement pour les femmes (1).

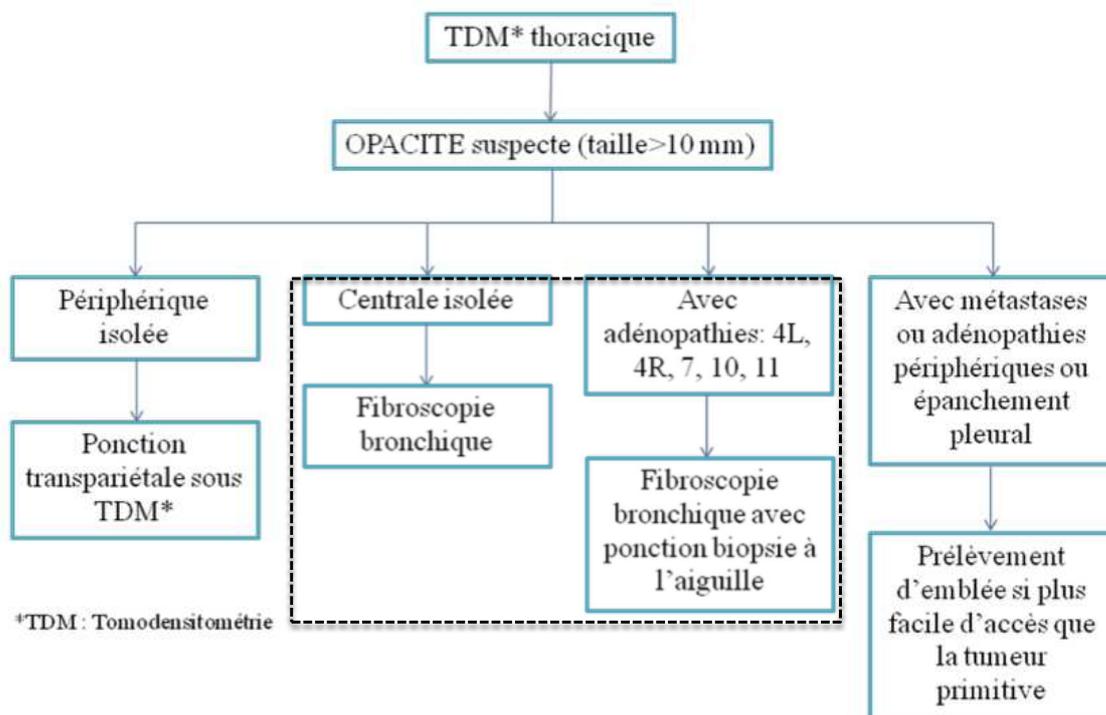
88,1% des patients de notre étude étaient fumeurs actifs ou sevrés, proportion compatible avec les données de l'HAS (Haute Autorité de Santé) plaçant le tabac comme principal facteur de risque à l'origine de 85 à 90% des cancers broncho-pulmonaires (8).

Concernant le type histologique, la proportion de CBPC dans notre étude était plus élevée : 25,9% versus 15% habituellement décrit (8). Cette proportion élevée est liée au recrutement de nos patients par le prélèvement de PTBA, impliquant une atteinte médiastinale et hilare, très fréquente dans la présentation des CBPC. En effet, des atteintes ganglionnaires médiastinales et hilaires sont décrites dans respectivement 92% et 84% des cas de CBPC (52).

#### 4.1.2 Choix de l'examen et des prélèvements

##### Choix de l'examen

Dans notre étude, la fibroscopie bronchique standard a apporté le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire pour 260 des 320 patients soit dans 81,3% des cas. Le choix de cet examen pour cette population de patients était donc approprié. Ce choix s'appuie sur le respect de l'algorithme décisionnel en fonction de la présentation radiologique d'une opacité pulmonaire suspecte (53) (Figure 26) :



**Figure 26 : Algorithme décisionnel en fonction de la présentation radiologique d'une opacité pulmonaire suspecte**

*(Pointillés noirs : place de la fibroscopie bronchique standard)*

En présence d'une opacité centrale ou d'une double localisation centrale et périphérique, il est donc recommandé de s'orienter vers une fibroscopie bronchique standard.

Notre étude a évalué l'apport et la place du prélèvement par PTBA lors de cette fibroscopie bronchique diagnostique.

#### Choix des prélèvements

Notre étude a permis de constater que le choix des prélèvements réalisés lors de cette fibroscopie bronchique n'était pas encore optimal. En effet, pour 28 patients de notre étude, le diagnostic a été obtenu grâce à la PTBA mais ce prélèvement n'a été réalisé que lors d'une seconde fibroscopie. Or la fibroscopie reste un examen dont la tolérance est médiocre (13), raison pour laquelle il faut optimiser les prélèvements réalisés pendant ce geste afin d'éviter le recours à une deuxième fibroscopie.

### **4.1.3 Rendement diagnostique de la PTBA non écho guidée**

#### Rendement diagnostique de la PTBA non écho guidée pour le cancer broncho-pulmonaire

Dans notre étude, la PTBA non écho guidée a permis le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire pour 219 des 320 patients, soit un rendement diagnostique de 68,4%.

Dans la littérature, la sensibilité de la PTBA varie considérablement de 19 à 83,4% avec une moyenne de 53% dans la méta analyse de Mondoni et al regroupant 18 études sur la PTBA

quel que soit le champ diagnostique (54). Dans le tableau 18 ci-dessous, sont résumées les sensibilités de la PTBA de différentes études (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66).

### Sensibilité PTBA dans la littérature

Etude	Ref.	Revue	Année	Lieu	Nb patients	Diagnostic	Sensibilité
Wang et al	(55)	Chest	1984	Maryland-USA	20	tous confondus	55,0%
Gasparini et al	(56)	Chest	1995	Italie	435	tous confondus	59,1%
Castella et al	(57)	Ann Oncol	1995	Espagne	90	cancer BP	46,0%
Siddiqui et al	(58)	Cyopathology	2001	Texas-USA	51	cancer BP	62,7%
Baba et al	(59)	Lung Cancer	2002	Japon	78	cancer BP	66,6%
Caglayan et al	(60)	Chest	2005	Turquie	115	cancer BP	79,0%
Iyoda et al	(61)	Thorac Cardiovasc Surg	2006	Japon	296	cancer BP	83,4%
Naudin et al	(62)	RMR	2007	CHU Nantes - France	53	tous confondus	47,0%
Trisolini et al	(63)	Respirology	2011	Italie	218	tous confondus	65,0%
Franke et al	(64)	Lung	2015	Allemagne	15	tous confondus	32,6%
Küpel et al	(65)	Ann Thorac Med	2015	Turquie	99	tous confondus	44,4%
Öztürk et al	(66)	Tuberk Toraks	2016	Turquie	219	tous confondus	71,0%
<b>Notre étude</b>			<b>2017</b>	<b>CHU Nantes - France</b>	<b>320</b>	<b>cancer BP</b>	<b>68,4%</b>

**Tableau 18 : Détails des différentes études étudiant la sensibilité de la PTBA non écho guidée**

(Ref. : références bibliographique ; cancer BP : cancer broncho-pulmonaire)

#### Facteurs influençant le rendement de la PTBA non écho guidée

Dans notre étude, le seul facteur associé à une meilleure rentabilité de la PTBA était le **type histologique** CBPC : en effet la rentabilité diagnostique de la PTBA pour les cas de CBPC était excellente de 88%, ce qui est comparable au 89% de l'étude de Caglayan et al de 2005 centré sur les CBPC (60).

Notre étude a également mis en évidence que, dans les 79 cas d'échecs de la biopsie bronchique, le succès de la PTBA était de 100% en cas de CBPC. Ce constat implique que devant une suspicion clinico-radiologique de CBPC, la PTBA est un prélèvement primordial en fibroscopie bronchique.

Dans notre étude, il n'a, par contre, pas été mis en évidence de différence de rentabilité de la PTBA selon l'**aspect endobronchique**, ni selon la présence ou non d'une compression extrinsèque.

En effet, dans plusieurs études, la rentabilité est meilleure en cas de compression extrinsèque (60). Par exemple, dans l'étude préliminaire de Naudin et al menée au CHU de Nantes de 2005 à 2006 sur 53 patients tous diagnostics confondus, la rentabilité de la PTBA était nettement améliorée en cas d'anomalie endobronchique (compression extrinsèque, épaissement des éperons) passant de 58,4% à 75% (62).

Les explications que nous pouvons avancer sont tout d'abord le caractère rétrospectif de notre étude impliquant une rigueur variable dans la rédaction des comptes rendus de fibroscopie bronchique.

Par ailleurs, notre classification de l'aspect endobronchique en quatre catégories est également critiquable. En effet, le groupe « atteinte sous muqueuse et lésion exophytique »

regroupe en réalité des entités macroscopiques très différentes (Annexe 4). De plus, les lésions comprises dans l'entité « atteinte sous muqueuse » ne sont pas bien définies.

Pour améliorer les futures classifications, nous proposons de s'appuyer autant que possible sur « l'atlas et thésaurus » de Valéry Trosini-Désert et Antoine Buemi pour la description des lésions endobronchiques (Annexe 5) (67).

Néanmoins, il reste à noter que parmi les 56 cas d'échecs des biopsies bronchiques dans notre étude dont le diagnostic a été « rattrapé » par la PTBA, 20 cas (35,7%) présentaient une atteinte sous muqueuse ou lésion exophytique. Ce constat permet de relever que la présence d'une lésion exophytique évidente ou d'une atteinte sous muqueuse ne doit pas conduire à la réalisation exclusive de biopsie bronchique mais compléter les biopsies par la PTBA afin d'optimiser les chances d'obtention du diagnostic lors de cette fibroscopie souple.

Dans d'autres études, plusieurs facteurs ont été décrits comme associés à une meilleure rentabilité de la PTBA non écho guidée telle que la taille des adénopathies supérieure à 1,5 cm, la localisation sous carénaire, et l'examen cytologique extemporané « ROSE » (« Rapid On-Site Examination ») (68).

La localisation sous carénaire est associée à une très bonne rentabilité de la PTBA non écho guidée. L'étude randomisée de Herth et al en 2004 ne montre pas de différence de rentabilité diagnostique entre la PTBA conventionnelle en fibroscopie souple et la PTBA écho guidée en EBUS lorsque le site sous carénaire est prélevé (69).

La technique ROSE reste plus controversée : même si certaines études montrent une augmentation du rendement diagnostique de 25 à 36% avec cette technique, l'essai randomisé de Trisolini et al en 2011 n'a pas mis en évidence de différence dans le rendement diagnostique de la PTBA selon l'utilisation ou non de la technique ROSE (70). La présence du pathologiste sur site est cependant importante lors de l'implémentation de la technique au cours de la période d'apprentissage pour optimiser la prise en charge de ces prélèvements de petite taille.

#### Rendement de la PTBA non écho guidée pour les diagnostics autre que cancer broncho-pulmonaire

Le rendement diagnostique de la PTBA est meilleur dans l'indication des cancers broncho-pulmonaires. Comme l'illustre notre étude, le rendement global diagnostique de la PTBA non écho guidée pour les autres indications était de 53,7% versus 68,4% pour le cancer broncho-pulmonaire. Les trois principales indications avec leur rendement respectif étaient la sarcoïdose (59,3%), les métastases de cancers extra pulmonaires (50%) et les lymphopathies (37,5%).

En effet, ce type de prélèvement est meilleur dans les cancers solides où la preuve cytologique est souvent suffisante, que pour les hémopathies malignes où un prélèvement histologique est souvent requis.

#### 4.1.4 Conditions de réalisation de la PTBA non écho guidée

Dans notre étude, la **représentativité** des prélèvements était de 74,7% : 239 des 320 prélèvements étaient dans la cible visée avec présence de cellules tumorales (n=223 ; 69,7%) ou de parenchyme ganglionnaire (n= 16 ; 5%).

Ce résultat est le reflet de la relative facilité de la technique : trois fois sur quatre, la PTBA était bien réalisée dans la cible souhaitée, malgré l'absence de guidage échographique.

De plus cette étude ayant été menée dans un Centre Hospitalier Universitaire (CHU), les praticiens impliqués avaient une expérience très variable, allant de l'interne au praticien hospitalier aguerri.

De plus, même si de nombreux **sites ganglionnaires** sont accessibles par la PTBA non écho guidée, comme en témoigne la ponction du site lobaire gauche 12L de notre étude, la majorité des ponctions sont réalisées sur deux sites : sous carénaire 4 et para trachéal droit 4R regroupant 78,3% des sites prélevés de notre étude. L'apprentissage de la technique peut ainsi se résumer à l'apprentissage de deux sites et permettre la grande majorité des diagnostics (68). Concernant l'apprentissage, il est à noter que la PTBA se réalise en fibroscopie souple, facile à manier, dont l'utilisation est déjà maîtrisée par la grande majorité des pneumologues.

Le **nombre moyen de ponctions** réalisées par site dans notre étude était de 2,6.

Le nombre de ponctions par site le plus fréquent était de 3 (dans 40% des cas), concordant avec les recommandations. En effet, le meilleur rendement est obtenu avec trois ponctions (66), de même que trois ponctions sont recommandées pour le staging des CBNPC en EBUS (71).

Enfin, seulement trois **complications** notables (0,9%) ont été décrites dans notre étude, entraînant une modification du lieu de prise en charge ou de la durée d'hospitalisation et/ou avec mise en jeu du pronostic vital : une détresse respiratoire aigüe sans recours à une intubation orotrachéale, un pic fébrile sans instauration d'antibiothérapie et une complication hémorragique avec décès non directement lié au geste.

Quelques rares cas d'hémomédiastins (72) ou pneumothorax (15) traumatiques ont été décrits dans la littérature ; aucune de ces complications n'a été rapportée dans notre étude. Ce faible taux de complications est également retrouvé dans la littérature (73) (74).

La principale réticence des praticiens à la réalisation de la PTBA conventionnelle est la crainte de complications hémorragiques liée à la proximité des structures vasculaires (75) : nos données et celles de la littérature permettent d'être rassurantes quand à cette pratique. Le risque hémorragique de la PTBA est classé faible à modéré, et inférieur à celui des biopsies bronchiques et des biopsies transbronchiques, selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) (76). Le geste de PTBA est possible sous acide acétylsalicylique (Kardégic®) mais non sous clopidogrel (Plavix®).

## 4.2 Comparaison avec la PTBA écho guidée en EBUS

Même si l'EBUS garde sa place pour les adénopathies de petites tailles inférieures à 1,5cm, les localisations autres que sous carénares et le staging de CBNPC, elle présente certaines limites qui justifient la réalisation de la PTBA non écho guidée à visée diagnostique en fibroscopie standard.

Tout d'abord, malgré le guidage échographique, le **temps d'apprentissage** pour la PTBA en EBUS n'est pas plus court que pour la PTBA en fibroscopie standard. Même si 13 procédures permettent d'atteindre un taux de succès de 75% avec l'EBUS (77), il faut une cinquantaine de procédures pour chacune des techniques afin d'être qualifié d'expérimentés (78) (79).

La **durée** pour la réalisation de la PTBA écho guidée est significativement plus longue (6,3 minutes en moyenne) par rapport à la PTBA non écho guidée en fibroscopie souple (3,8 minutes en moyenne) dans l'essai randomisé de Herth et al comparant les deux techniques (69).

Les **complications**, même si elles restent rares, sont plus fréquentes avec l'EBUS qu'avec la fibroscopie souple, expliquées par la moindre flexibilité de l'appareil et son caractère plus invasif.

Dans la méta analyse de Von Bartheld et al publiée en 2014, sur 190 études portant sur l'EUS-FNA et EBUS regroupant 16 181 patients, aucun décès n'a été recensé (19). 23 (0,14%) évènements indésirables graves et 35 (0,22%) évènements indésirables mineurs étaient décrits.

Parmi les 23 évènements indésirables graves (0,14%) étaient décrits 12 complications infectieuses telles qu'une médiastinite, un sepsis ou une pleuropéricardite, 4 perforations oesophagiennes, 3 complications respiratoires, 2 pneumothorax et 2 complications hémorragiques.

Les 35 évènements indésirables mineurs (0,22%) étaient des saignements, désaturations, tachycardies ou passages en arythmie par fibrillation atriale, toutes résolutive à l'arrêt de l'examen sans intervention particulière.

La complication la plus grave décrite pour l'EBUS reste la médiastinite avec sept cas décrits dans la littérature, sans décès rapporté.

Le **prix** de l'EBUS est également à prendre en compte : l'équipement échographique et le coût lié à l'anesthésie générale lorsqu'elle est pratiquée créent un coût global plus important que la pratique de la PTBA conventionnelle en fibroscopie souple (80). Le prix de l'aiguille pour la PTBA écho guidée est également plus conséquent : de 150 à 300 euros (81).

## 4.3 Critiques de l'étude

### 4.3.1 Les points forts

Tout d'abord, notre étude permet d'**évaluer les pratiques professionnelles**, sur une période conséquente de 5 ans et demi et sur une large population avec un nombre de données importantes et peu de données manquantes.

Elle permet de diffuser les pratiques cliniques de référence et de diminuer le délai diagnostique en optimisant le choix des prélèvements, correspondant à des axe du **plan cancer 2014-2019** de l'INCa (82).

Un autre atout de notre étude est que nous avons également évalué la possibilité de réaliser l'étude génomique sur ce type de prélèvement, s'intégrant ainsi dans le développement de la **médecine de précision**. En effet, aujourd'hui les données génomiques de la tumeur sont indispensables à la prise en charge des patients. Dans notre étude, l'étude génomique a pu être réalisée avec succès sur le prélèvement de PTBA dans 78,3% des cas. De plus, parmi les 8,3% de succès partiels, les échecs de recherche de mutations portent sur des mutations sans conséquence thérapeutique à ce jour (KRAS, BRAF et HER2), ce qui permettrait de considérer le succès global de 86,6%. Les 8 cas (13,3%) d'échec de l'analyse génomique étaient liés à un nombre insuffisant de cellules tumorales dans le prélèvement.

### 4.3.2 Les limites

Notre étude est **rétrospective** ce qui peut conduire à certains biais dans le recueil de données, comme par exemple dans le recueil de l'aspect endobronchique comme expliqué précédemment. Il existe également un biais de sélection dans la constitution de notre échantillon lié au design de notre étude : notre population n'est pas le reflet de la population ayant un diagnostic de cancer broncho-pulmonaire puisque les patients ont tous eu une PTBA non écho guidée, impliquant une proportion plus importante de CBPC comme expliqué précédemment.

Notre étude étant rétrospective, il ne nous a pas été possible de recueillir des données fiables sur **la tolérance et la durée de l'examen**, ni sur les complications mineures.

Elle est également **monocentrique**. Cependant, notre souhait était d'évaluer la pratique dans notre centre nantais et également de minimiser le manque de données et d'analyser une pratique homogène avec peu de variations dans les techniques endoscopiques et anatomopathologiques.

Les patients n'ont pas tous eu de **biopsies bronchiques** ne permettant pas de comparer la rentabilité de ces deux types de prélèvements. Néanmoins, le but de notre étude n'était pas d'opposer ces deux types de prélèvements mais au contraire de montrer leur

complémentarité. En effet, notre étude met en évidence non seulement l'intérêt de la PTBA lorsqu'elle représente le seul prélèvement possible mais aussi son apport en complément des biopsies bronchiques.

Notre étude n'a également pas évalué la rentabilité de la PTBA selon les **données d'imagerie** (scanner thoracique et TEP scanner). Le caractère rétrospectif de notre étude aurait exposé à un manque de données trop important. D'autres études ont suggéré certains « cut-off » pour le rendement diagnostique de la PTBA non écho guidée selon les caractéristiques des adénopathies : taille 1,15 cm voire 1,05 cm pour les localisations sous carénares et hyper métabolisme à 4,8 SUV (Standardized Uptake Value) (66).

## 4.4 Perspectives

### 4.4.1 Retombées attendues de l'étude

Grâce à cette étude, nous espérons motiver de nombreux centres locaux et régionaux à la réalisation du prélèvement par PTBA non écho guidée lors de fibroscopie bronchique standard.

Nous espérons valoriser la place de ce prélèvement grâce à une appropriation de sa technique afin qu'elle ne soit pas réalisée secondairement après échec de la biopsie bronchique mais d'emblée dès la première fibroscopie bronchique.

### 4.4.2 Perspectives d'études et techniques d'avenir

#### Perspectives d'études

Certaines études se sont intéressées à la durée de réalisation du prélèvement de PTBA en fibroscopie standard.

Il serait également intéressant d'évaluer la conséquence éventuelle de la réalisation de la PTBA sur la **tolérance** de la fibroscopie bronchique par le patient.

D'autre part, même si la PTBA non écho guidée a sa place dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire, sa valeur prédictive négative reste actuellement insuffisante pour être l'examen de référence dans le **staging des CBNPC**. Néanmoins, cette valeur prédictive négative s'améliore après entraînement des praticiens à la réalisation de l'EBUS de 19 à 33% ( $p < 0,001$ ) (81).

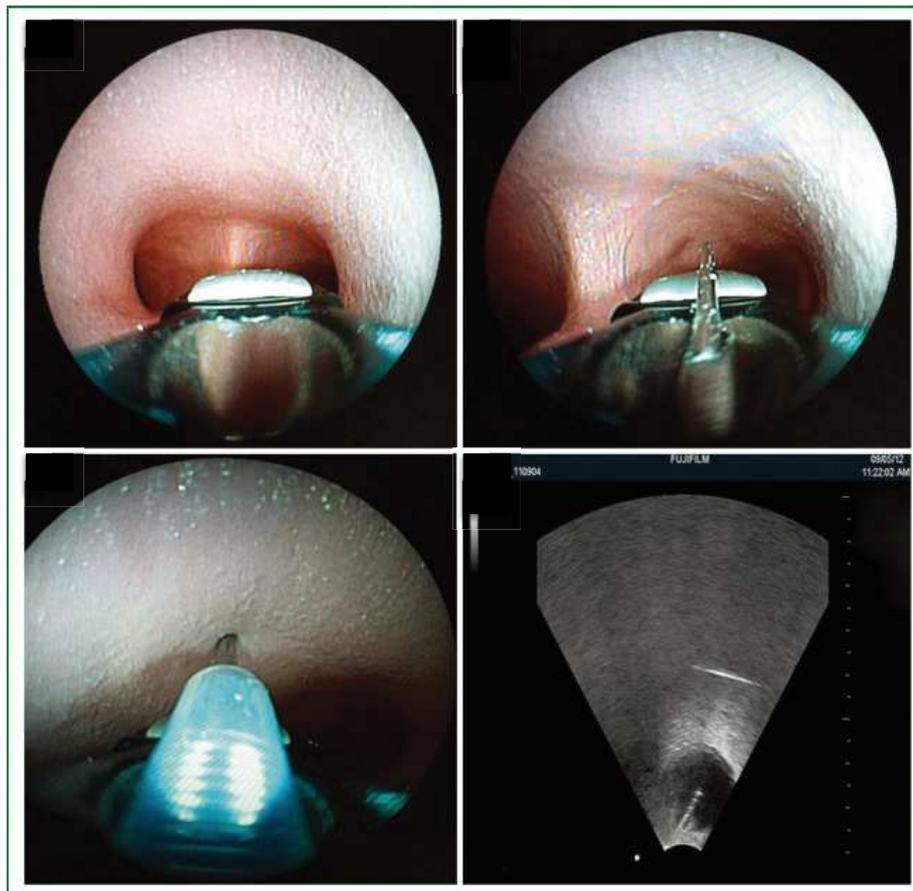
De plus, les mêmes sites ganglionnaires étant accessibles en fibroscopie standard et en EBUS, la PTBA conventionnelle pourrait avoir un jour sa place dans le staging des CBNPC.

#### Techniques d'avenir

Avec les écho-endoscopes actuellement disponibles, l'exploration endoscopique se limite aux bronches lobaires.

De nouvelles techniques, telle que l'écho-endoscope hybride, font leur apparition. Il permettrait de coupler en un seul temps les deux examens incontournables que sont la fibroscopie standard souple pour l'exploration de l'arbre trachéobronchique et l'écho-endoscopie (EBUS) pour sa performance dans l'exploration du médiastin.

Cela serait permis grâce à une modification des écho-endoscopes bronchiques actuels : diminution du diamètre externe, amélioration de la qualité de la vidéo et optimisation du béquillage. A notre connaissance, une seule étude utilisant la nouvelle gamme d'écho-endoscope bronchique hybride de la gamme Fuji (EB-530US) fait état de la possibilité d'explorer correctement l'étage segmentaire (Figure 27) (83).



**Figure 27** : Vue endoscopique sur simulateur pédagogique de l'écho-endoscope bronchique hybride EB-530US (83)

## 5. Conclusion

---

Notre étude permet de faire l'état des lieux sur le prélèvement par ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA) réalisé en fibroscopie standard souple au CHU de Nantes entre 2011 et 2016.

L'étude confirme un bon rendement de la PTBA pour le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire de 68,4% (210 cas sur 320).

Elle est encore plus performante dans les cas de cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) avec un rendement diagnostique de 88,0% (73 cas sur 83).

Il n'a pas été mis en évidence de différence de rendement selon l'aspect endobronchique. Néanmoins, la PTBA a permis de rattraper 56 diagnostics parmi les 79 échecs de la biopsie bronchique, alors qu'une lésion exophytique était présente dans 20 cas.

Concernant l'étude génomique sur le prélèvement de PTBA, elle a pu être réalisée de manière complète dans 78,3% des cas où elle était indiquée (47 cas sur 60).

De plus, pour 28 patients dont le diagnostic a été obtenu par la PTBA, ce prélèvement n'avait été réalisé que lors d'une seconde fibroscopie.

Ces constats mettent en évidence la nécessité de réaliser ce prélèvement d'emblée, en particulier en cas de suspicion de CBPC et en complément des biopsies bronchiques.

Dans l'attente de futures techniques, telle que l'écho endoscope hybride, la PTBA en fibroscopie souple représente un prélèvement sûr, de réalisation facile en hospitalisation de jour et d'un bon rendement pour le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires, qui permet ainsi d'éviter la réalisation d'autres examens plus invasifs.

## 6. Bibliographie

---

1. Institut National du Cancer, ed. *Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France*. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>.
2. Quoix E, Lemarié E. [Epidemiological novelties in lung cancer]. *Rev Mal Respir*. 2011 Oct;28(8):1048–58.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
4. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739–48.
5. Société de Pneumologie de Langue Française, ed. *Questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les sujets atteints de cancer bronchique primitif*. Disponible sur : <http://splf.fr/outils/questionnaires/questionnaire-de-reperage-des-expositions-professionnelles-chez-les-sujets-atteints-de-cancer-bronchique-primitif>.
6. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):280–6.
7. Haute Autorité de Santé - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-en-france-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-des-etudes-controlees-randomisees](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-en-france-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-des-etudes-controlees-randomisees).
8. Haute Autorité de Santé - Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin).
9. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Jul;81(1):32–8.
10. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, et al. *Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000 CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux généraux (CPHG)*. *Rev Mal Respir*. 2002.
11. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the

Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Sep;11(9):1433–46.

12. Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Jul;6(7):1254–9.

13. Barlési F, Dissard-Barriol E, Gimenez C, Doddoli C, Greillier L, Kleisbauer J-P. Tolerance of fiberoptic bronchoscopy by self-administered questionnaire: in the words of the patients. *Rev Mal Respir*. 2003 Jun;20(3 Pt 1):335–40.

14. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1718–23.

15. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1983 Nov;84(5):571–6.

16. Astoul Ph, Atassi K, Barbut F, Bervar JF, Colchen A, Coursier, Dombret MC, Dutau H, Febvre M, Hermant Ch, Homasson JP, Raspaud Ch, Thiberville L, Trosini Désert V, Vergnon J M, Vernejoux JM. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007. *Rev Mal Respir*. 2007 Dec;24:1368-92.

17. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004 Jul;126(1):122–8.

18. Haute Autorité de Santé - Echo-endoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1770048/fr/echo-endoscopie-bronchique-avec-ponction-transbronchique-a-l-aiguille](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1770048/fr/echo-endoscopie-bronchique-avec-ponction-transbronchique-a-l-aiguille)

19. Von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2014;87(4):343–51.

20. Bonnette P. Vidéo-chirurgie thoracique et médiastinoscopie à visée diagnostique. Technique et indications. EMC Masson. 2008; 6-000-P-43.

21. Béchade D. Exploration des adénopathies médiastinales par l'échoendoscopie œsophagienne et l'échoendoscopie bronchique. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2012 Sep 1;19(7):516–25.

22. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e211S–50S.

23. Hegde PVC, Liberman M. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2016 Aug;26(3):243–9.

24. Um S-W, Kim HK, Jung S-H, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 Feb;10(2):331–7.
25. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014 May;45(5):787–98.
26. Lee JE, Kim HY, Lim KY, Lee SH, Lee GK, Lee HS, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2010 Oct;70(1):51–6.
27. Navani N, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Munavvar M, Oltmanns U, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: a multicenter study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Sep;6(9):1505–9.
28. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax*. 2011 Oct;66(10):889–93.
29. Tournoy KG, Bolly A, Aerts JG, Pierard P, De Pauw R, Leduc D, et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1329–35.
30. Institut National du Cancer, ed. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
31. Institut National du Cancer, ed. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 - Ref : BILPTFMOL14. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013>
32. Institut national du cancer - Rapport scientifique / 2015-2016 - Ref : RAPCSFRA16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Institut-national-du-cancer-Rapport-scientifique-2015-2016>
33. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.
34. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and

cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2066–70.

35. Institut National du Cancer, ed. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux - Ref: APDEMOMED16. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

36. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866–74.

37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2129–39.

38. Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 10;23(14):3227–34.

39. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Feb 7;

40. Heigener DF, Wu Y-L, van Zandwijk N, Mali P, Horwood K, Reck M. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Nov;74(2):274–9.

41. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2014 Sep;23(133):356–66.

42. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.

43. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2517–9.

44. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257–65.

45. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this

art? J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2015 Jul;10(7):985–9.

46. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015 Apr;14(4):847–56.

47. Penault-Llorca F, Tixier L, Perrot L, Cayre A. [Strategy for molecular testing in pulmonary carcinoma]. *Ann Pathol*. 2016 Jan;36(1):73–9.

48. Pécuchet N, Legras A, Laurent-Puig P, Blons H. [Lung cancer molecular testing, what role for Next Generation Sequencing and circulating tumor DNA]. *Ann Pathol*. 2016 Jan;36(1):80–93.

49. Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9):1345–53.

50. Li Z, Zhang Y, Bao W, Jiang C. Insufficiency of peripheral blood as a substitute tissue for detecting EGFR mutations in lung cancer: a meta-analysis. *Target Oncol*. 2014 Dec;9(4):381–8.

51. 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*. 2016 Oct;11(10):1682–9.

52. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2006 Feb;26(1):41-57-58.

53. Chene A, Cellerin L, Bry C, Delbove A, Dirou S, Blanc FX, et al. Évaluation des délais de prise en charge des patients présentant un cancer pulmonaire : une étude prospective réalisée en hôpital de jour au CHU de Nantes. *Rev Mal Respir*. 2016 Jan;33, Supplement:A90.

54. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):196–204.

55. Wang KP, Haponik EF, Britt EJ, Khouri N, Erozan Y. Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest*. 1984 Dec;86(6):819–23.

56. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest*. 1995 Jul;108(1):131–7.

57. Castella J, Buj J, Puzo C, Antón PA, Burgués C. Diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma by transtracheal and transbronchial needle aspiration. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1995;6 Suppl 3:S21-24.

58. Siddiqui MT, Saboorian MH, Gokaslan ST, Lindberg G, Ashfaq R. The utility of

transbronchial (Wang) fine needle aspiration in lung cancer diagnosis. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol.* 2001 Feb;12(1):7–14.

59. Baba M, Iyoda A, Yasufuku K, Haga Y, Hoshino H, Sekine Y, et al. Preoperative cytodiagnosis of very small-sized peripheral-type primary lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2002 Sep;37(3):277–80.

60. Caglayan B, Akturk UA, Fidan A, Salepci B, Ozdogan S, Sarac G, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial malignant lesions: a 3-year experience. *Chest.* 2005 Aug;128(2):704–8.

61. Iyoda A, Baba M, Shibuya K, Moriya Y, Yasufuku K, Sekine Y, et al. Transbronchial fine needle aspiration cytological examination: a useful tool for diagnosing primary lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Mar;54(2):117–9.

62. Naudin F, Cellierin L, Sagan C, Trogrlic S, Chailleux E, et al. Ponction biopsie transbronchique à l'aiguille : évaluation sur un an au CHU de Nantes. *Rev Mal Respir.* 2007 Nov; 24.

63. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, Paioli D, Scudeller L, Forti Parri SN, et al. Performance characteristics and predictors of yield from transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Respirol Carlton Vic.* 2011 Oct;16(7):1144–9.

64. Franke K-J, Hein M, Domanski U, Nilius G, Schroeder M, Wohlschlaeger J, et al. Transbronchial Catheter Aspiration and Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnostic Workup of Peripheral Lung Lesions. *Lung.* 2015 Oct;193(5):767–72.

65. Küpeli E, Seyfettin P, Tepeoğlu MD. Conventional transbronchial needle aspiration: From acquisition to precision. *Ann Thorac Med.* 2015 Mar;10(1):50–4.

66. Öztürk Ö, Sandal A, Karahan S, Er B, Önder S, Köksal D, et al. Diagnostic yield of conventional transbronchial needle aspiration biopsy (C-TBNA) without an on-site cytopathologist: Experience of 363 procedures in 219 patients. *Tuberk Ve Toraks.* 2016 Jun;64(2):137–43.

67. Triosini-Désert V, Buemi A, et al. Groupe d'Endoscopie de Langue Française. Bronchoscopie descriptive : thésaurus et atlas. Disponible sur : <http://www.em-premium.com/rmr/article/687973>.

68. Madan NK, Madan K, Jain D, Walia R, Mohan A, Hadda V, et al. Utility of conventional transbronchial needle aspiration with rapid on-site evaluation (c-TBNA-ROSE) at a tertiary care center with endobronchial ultrasound (EBUS) facility. *J Cytol.* 2016 Mar;33(1):22–6.

69. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest.* 2004 Jan;125(1):322–5.

70. Davenport RD. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest.* 1990 Jul;98(1):59–61.

70. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, Paioli D, Scudeller L, Casadei GP, et al. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates in the diagnosis of hilar and mediastinal adenopathy: a randomized trial. *Chest*. 2011 Feb;139(2):395–401.
71. Lee HS, Lee GK, Lee H-S, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008 Aug;134(2):368–74.
72. Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, Patelli M. Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration. *Chest*. 2002 Sep;122(3):1106–7.
73. Küpeli E. Conventional transbronchial needle aspiration in community practice. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(Suppl 4):S256-265.
74. Harrow EM, Oldenburg FA, Lingenfelter MS, Smith AM. Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest*. 1989 Dec;96(6):1268–72.
75. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, Harkin T, Gasparini S, Addrizzo-Harris DJ, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):601–7.
76. Haute Autorité de Santé - Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1294540/fr/antiagregants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1294540/fr/antiagregants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien).
77. Wahidi MM, Hulett C, Pastis N, Shepherd RW, Shofer SL, Mahmood K, et al. Learning experience of linear endobronchial ultrasound among pulmonary trainees. *Chest*. 2014 Mar 1;145(3):574–8.
78. Küpeli E, Seyfettin P, Tepeoğlu MD. Conventional transbronchial needle aspiration: From acquisition to precision. *Ann Thorac Med*. 2015 Mar;10(1):50–4.
79. Davoudi M, Colt HG, Osann KE, Lamb CR, Mullon JJ. Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool: assessing the validity evidence for a test of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration operator skill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):773–9.
80. Pastis NJ, Simkovich S, Silvestri GA. Understanding the economic impact of introducing a new procedure: calculating downstream revenue of endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration as a model. *Chest*. 2012 Feb;141(2):506–12.
81. Cordovilla R, Torracchi AM, García-Macías MC. Enhancement of conventional TBNA outcome after EBUS Training. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2014 Oct;21(4):322–6.
82. Institut National du Cancer, ed. Les 17 objectifs du Plan - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan>

83. Xiang Y, Zhang F, Akulian J, Yarmus L, Feller-Kopman D, Wang KP. EBUS-TBNA by a new Fuji EBUS scope (with video). *J Thorac Dis.* 2013 Feb;5(1):36–9.

84. Cavailles A, Robert M, Naudin F, Cellerin L, Chene A, Dirou S, et al. Comparaison entre midazolam intraveineux et sublingual sur la tolérance respiratoire en fibroscopie bronchique : protocole TORSIV. *Rev Mal Respir.* 2016 Jan;33, Supplement:A7–8.

# Annexes

## Annexe 1 : Classification TNM du cancer du poumon – 7<sup>ème</sup> édition (2009)

TNM	Description
TX	Tumeur dont la présence ne peut être affirmée ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou dans le liquide de lavage bronchique sans que la lésion elle-même soit visible par imagerie ou bronchoscopie
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire (c'est-à-dire pas dans la bronche principale)
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm ou tumeur avec l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>• envahissement de la bronche principale à plus de 2 cm de la carène</li><li>• envahissement de la plèvre viscérale</li><li>• association à un syndrome d'atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare mais n'envahit pas tout le poumon</li></ul>
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 7 cm ou avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans envahissement de celle-ci, ou tumeur associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive concernant le poumon entier ou nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans le même lobe que la tumeur primitive
T4	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit l'un des organes suivants : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence de nodule(s) tumoraux séparés dans un lobe homolatéral différent de celui de la tumeur primitive
NX	Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires y compris par une extension directe de la tumeur primitive
N2	Signes d'envahissement de ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Signes d'envahissement des ganglions médiastinaux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homolatéraux ou controlatéraux ou sus-claviculaires
M0	Pas de signe de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe controlatéral, présence de nodules tumoraux pleuraux ou pleurésie ou épanchement péricardique malins
M1b	Métastase(s) à distance autre(s) que pleuro-pulmonaire(s)

## Annexe 2 : Classification par stades du cancer du poumon

Carcinome occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

## **Annexe 3 : Trame pour le recueil de données**

### **Numéro d'inclusion du patient**

**Sexe** F / M

**Année de naissance**

**Année du diagnostic**

**Age au diagnostic** (formule)

**Tabagisme** Oui / Non / NC

Nombre de PA

**Exposition à l'amiante** Oui / Non / NC

### **Type histologique**

Adénocarcinome TTF1+

Adénocarcinome TTF1-

CBNPC type NOS

Carcinome épidermoïde

Contingent mixte

Carcinome sarcomatoïde

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

CBPC

Tumeur carcinoïde

Cancer indéterminé

### **Prélèvement(s) lors de fibroscopie bronchique standard**

PTBA sans BB (Biopsie Bronchique)

PTBA avec BB

### **Examen(s) réalisé(s) complémentaire(s) à la fibroscopie bronchique standard : 0, 1 ou 2**

Aucun

Biopsie pulmonaire transpariétale (précisez : guidage échographie ou TDM)

Biopsie extra thoracique (précisez : localisation)

Echo-endoscopie (EBUS)

Bronchoscopie rigide

Médiastinoscopie

Lobectomie

Pneumonectomie

Biopsie pulmonaire chirurgicale

Ponction pleurale

### **Prélèvement(s) ou examen contributif au diagnostic précis**

PTBA seule

PTBA et BB

BB seule  
Biopsie pulmonaire transpariétale  
Biopsie extra thoracique  
Echo-endoscopie (EBUS)  
Bronchoscopie rigide  
Médiastinoscopie  
Lobectomie  
Pneumonectomie  
Biopsie pulmonaire chirurgicale  
Ponction pleurale

**Nombre de fibroscopie(s) bronchique(s) standard(s) 1 ou 2**

**Examen(s) réalisé(s) lors de la première fibroscopie bronchique**

Aucun  
PTBA seule  
PTBA et BB  
BB seule  
Autre(s) : LBA (Lavage BronchoAlvéolaire) , BTB (Biopsie Trans Bronchique)

**Si deux fibroscopies bronchiques standards réalisées**

- **Examen(s) réalisé(s) lors de la deuxième fibroscopie bronchique**  
Aucun  
PTBA seule  
PTBA et BB  
BB seule  
Autre(s) : LBA, BTB
- **Date de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>e</sup> fibroscopies bronchiques standards**  
xx/xx/xx
- **Délai entre les deux fibroscopies bronchiques (en jours)**

**Etude PTBA**

- **Nombre de site(s) prélevé(s):** 1, 2 ou 3
- **Site(s) prélevé(s) :** 2R 2L 4R 4L 7 10R 10L 11R 11L 12L masse
- **Nombre de passage(s) par site :** 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou NC
- **Résultat par site :** non représentatif / parenchyme ganglionnaire / présence de cellules cancéreuses

**Aspect endobronchique**

Absence d'anomalie  
Compression extrinsèque  
Sous muqueuse ou lésion exophytique

Les deux types d'atteintes  
NC

**Faisabilité recherche biomarqueurs** (si indiqué et si diagnostic obtenue uniquement avec la PTBA)

Oui

Non

Non fait (précisez)

Incomplet (précisez)

**Lieu prise en charge** : HDJ / autre

**Complications** : oui (précisez) / non

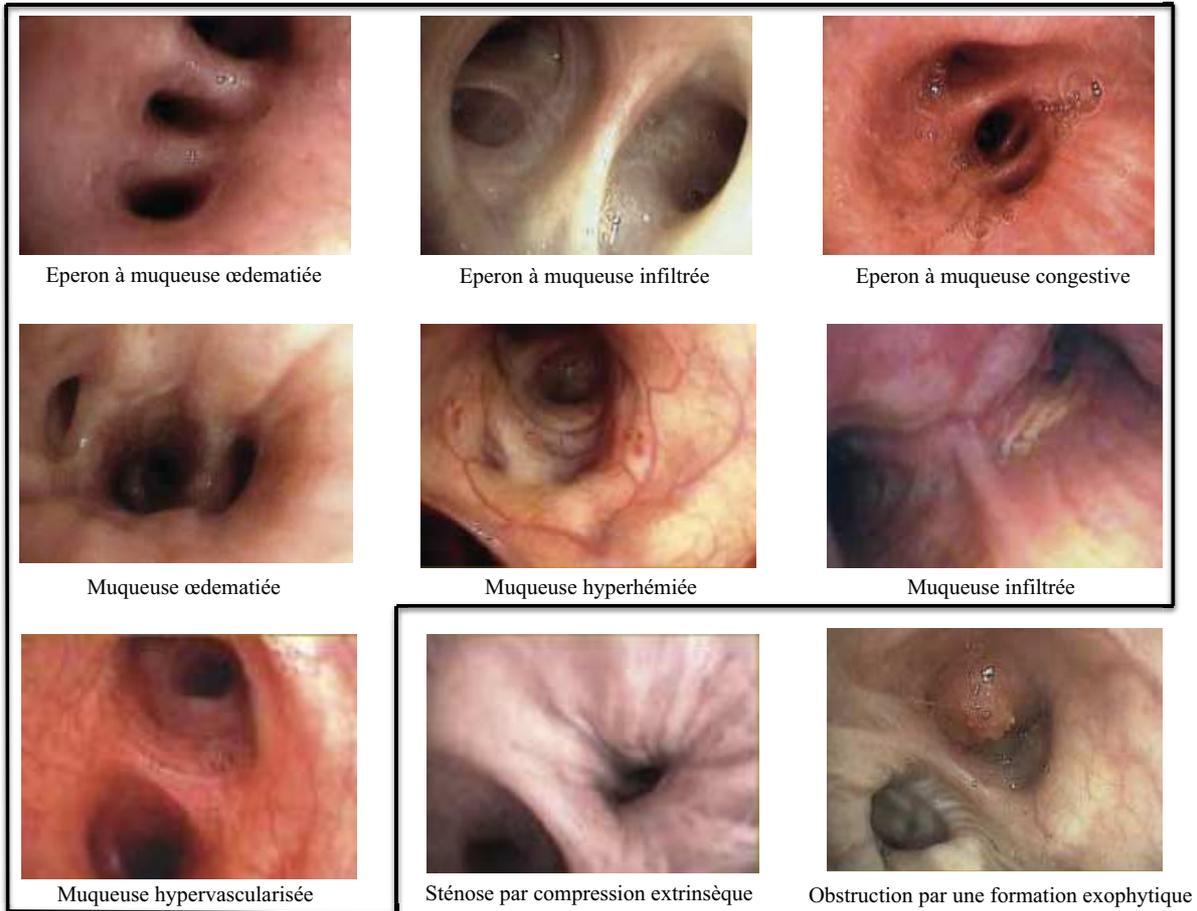
## **Annexe 4 : Classification rétrospective de l'aspect endobronchique selon les termes employés dans notre étude**

### **Classification :**

- Absence d'anomalie
- Compression extrinsèque
- Atteinte sous muqueuse ou lésion exophytique
- Les deux types d'atteintes
- Non connue

<b>Compression extrinsèque</b>	<b>Atteinte sous muqueuse ou lésion exophytique</b>
"élargissement des éperons" "bombement"	"sténose irrégulière" "épaississement des éperons" "muqueuse œdématiée" "muqueuse irrégulière" "muqueuse infiltrée" "bourgeon" "lésion bourgeonnante"

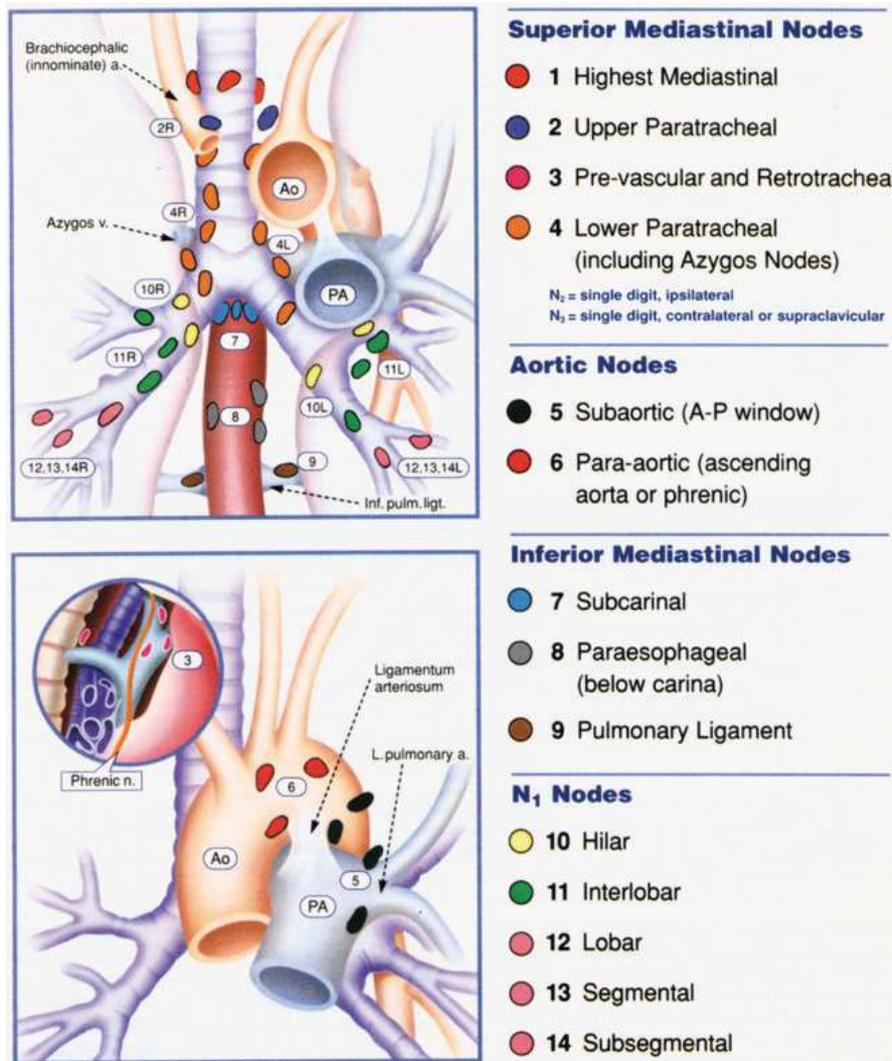
**Annexe 5 : Différents aspects endobronchiques d'après l'ouvrage « Bronchoscopie descriptive : atlas et thésaurus » de Valéry Trosini-Désert et Antoine Buemi (67)**



*Encadré noir : atteintes sous muqueuse*

## Annexe 6 : Classification des ganglions intra thoraciques

- Para ou latéro-trachéal supérieur droit (2R) et gauche (2L)
- Para ou latéro-trachéal inférieur droit (4R) et gauche (4L) et pré carénaire (4R)
- Hilaire droit (10R) et gauche (10L)
- Interlobaire droit (11R) et gauche (11L)
- Lobaire droit (12R) et gauche (12L)
- Sous carénaire (7)



**Figure 2** : Nomenclature internationale des ganglions intra thoraciques

## **Annexe 7 : Protocole au CHU de Nantes pour la prémédication par Midazolam (Hypnovel®) par voie intra veineuse**

Protocole mis en place dans le service de Pneumologie du CHU de Nantes en 2015 après que l'étude TORSIV ait montré une meilleure tolérance de la fibroscopie bronchique après prémédication par Midazolam (Hypnovel®) par voie intraveineuse comparée à la voie sublinguale (84).

Réalisation en salle de fibroscopie, en l'absence de contre-indication :

- avant 60 ans et poids > 50 kgs : bolus de 2 mg de Midazolam en intra veineux direct (IVD), à renouveler 1 mg toutes les 3 minutes si besoin, en respectant un maximum de 5 mg au total
- après 60 ans ou poids < 50 kgs : bolus de 1 mg de Midazolam en IVD, à renouveler 1 mg toutes les 3 minutes si besoin, en respectant un maximum de 3 mg au total

# Serment médical

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **Ponction biopsie transbronchique à l'aiguille en fibroscopie bronchique standard : intérêt dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire**

---

### **RESUMÉ**

Le cancer broncho-pulmonaire s'étend très souvent au médiastin et son exploration est essentielle. Dans ce contexte, l'écho endoscopie bronchique connaît un essor considérable mais la ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA) non écho guidée reste une alternative sous utilisée.

Cette étude rétrospective menée de 2011 à 2016 sur 320 patients au CHU de Nantes, a permis d'objectiver un rendement global de la ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA) en fibroscopie standard pour le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire de 68,4% (IC<sub>95%</sub> [63,3% ; 73,5%]). Ce rendement était encore meilleur de 88,0% dans les cas de cancers bronchiques à petites cellules ( $p < 0,0001$ ).

Sur la population totale, le diagnostic a été obtenu par les biopsies bronchiques dans 44,1% des cas et la PTBA a permis une augmentation globale du rendement de 37,2%, permettant ainsi un rendement global de la fibroscopie bronchique de 81,3%.

La PTBA était utile dans deux situations :

- lorsque les biopsies bronchiques n'avaient pas pu être réalisées ( $n=100$ ), du fait de l'absence d'anomalie bronchique ou de la présence d'une compression extrinsèque isolée, permettant un diagnostic pour 64 des 100 cas (64%).
- en complément des biopsies bronchiques ( $n=220$ ), où le diagnostic a été porté par la PTBA seule pour 56 cas (25,5%) .

Les sites sous carénaire et para-trachéal droit représentaient 78,3% des sites prélevés. Seulement trois complications graves (0,9%) ont été décrites mais non directement liées à la PTBA mais suite à la fibroscopie bronchique.

En conclusion, la PTBA non écho guidée a un bon rendement diagnostique en complément des biopsies bronchiques pour le cancer broncho-pulmonaire. Elle est de réalisation sûre et facile lors d'une fibroscopie bronchique standard. Elle permet ainsi d'éviter la réalisation d'examen plus invasifs et plus coûteux.

---

### **MOTS-CLES**

Cancer broncho-pulmonaire, fibroscopie bronchique, ponction biopsie transbronchique à l'aiguille (PTBA), biopsie bronchique, rendement diagnostique.