

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-257

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES EN RHUMATOLOGIE

par

Julien HERMAN

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2021

**RENTABILITÉ ET APPORT DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE SYNOVIALE
ÉCHOGUIDÉE DEVANT UNE ARTHRITE INDIFFÉRENCIÉE : ANALYSE
DESCRIPTIVE MULTICENTRIQUE DE 192 BIOPSIES SYNOVIALES**

Président : Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoit LE GOFF

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Yves MAUGARS qui m'a accueilli dans son service pour ma formation d'interne en rhumatologie, et qui a su partager son expérience précieuse avec bienveillance et pédagogie.

Je tiens à remercier le Professeur Benoit LE GOFF, qui m'a encadré tout au long de cette thèse, pour ses idées, sa disponibilité permanente et les nombreux encouragements qu'il m'a prodigués au cours de mon internat.

J'exprime ma gratitude au Docteur Louise GALMICHE de m'avoir reçu au laboratoire d'anatomopathologie, de m'avoir prodigué de nombreux conseils sur sa discipline. C'est grâce à nos échanges que je crois à la nécessité permanente d'un dialogue interdisciplinaire.

Je remercie le Professeur David BOUTOILLE, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, d'apporter son expérience précieuse sous l'angle de l'infectiologie et de m'avoir accueilli au sein de son service le temps de quelques semaines.

Je remercie le Docteur Pauline PREUSS, pour son aide, son soutien et pour son amitié.

Je remercie le Dr Paul ARNOLFO et le Dr Benoit METAYER pour leur aide précieuse pour les avis et pour leurs nombreux conseils.

Je tiens à remercier tous les médecins du service de Rhumatologie du CHU de Nantes, qui ont répondu avec calme et patience aux nombreux avis et questions dont je les accablais, le Docteur Joëlle GLÉMAREC, le Docteur Pascale GUILLOT, le Docteur Jean-Marie BERTHELOT et tout particulièrement le Dr Christelle DARRIEUTORT-LAFFITE, avec qui j'ai eu l'honneur de travailler pour mon sujet de Master 2.

Je remercie le Docteur Aurélie NAJM, pour m'avoir encadré au cours de mon travail de Master 1 sur la synoviale, terrain de la préparation de cette thèse.

Je remercie toute l'équipe du secrétariat, toute l'équipe du plateau de consultation ainsi que toutes les personnes du service de Rhumatologie.

Je tiens aussi à remercier le Dr Frédéric BLANCHARD, qui m'a accueilli pendant un an au sein de son laboratoire de recherche. C'est auprès de lui que j'ai appris qu'il était possible de concilier rigueur scientifique et bonne humeur au travail.

J'adresse tous mes remerciements à l'équipe de recherche clinique de Rhumatologie du CHU de Nantes, tout particulièrement Karine FAJOLES avec qui j'ai eu le plaisir de travailler sur le projet BIOPSYN.

Je tiens aussi à remercier tous les participants qui ont donné de leur temps à ce projet, et qui ont su résister à mes inlassables rappels.

Il m'est impossible d'oublier toute l'équipe du CHD de La Roche sur Yon et du CH du Mans pour leur partage, leur pédagogie et leur confiance.

Merci à tous mes co-internes de Rhumatologie : Laurie, Charlotte, Nicolas, Adrien, Emeline, Romain, Marion, Matthieu, Marie, Isaure et Charlotte.

Mes derniers remerciements vont à mes proches, qui m'ont soutenu, durant la préparation de cette thèse mais plus largement au cours de mes études de médecine.

ABRÉVIATIONS

Anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

ARN : acide ribonucléique

AVK : anti-vitamine K

CD : cluster of differentiation

CRP : protéine C-réactive

EVA : échelle visuelle analogique

FcγRIIIa : récepteur de type III et de forme a aux fragments cristallisables des immunoglobulines de type G (équivalent CD16)

FVIII : facteur VIII

MEOPA : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

PCR : polymerase chain reaction

UDPGD : uridine diphosphoglucose dehydrogenase

VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule 1.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
La membrane synoviale saine	1
Quand est-on amené à prélever de la synoviale pathologique en pratique clinique ?	1
Comment prélever du tissu synovial ?	2
Standardisation des biopsies synoviales écho-guidées	4
L'analyse de la synoviale pathologique	5
Quelles peuvent être les complications d'une biopsie synoviale ?	6
L'analyse en microbiologie	6
Rentabilité diagnostique	7
La place de la biopsie synoviale dans la stratégie diagnostique	7
MATÉRIELS ET MÉTHODES	8
RÉSULTATS	11
Population	11
Biologie	14
Liquide synovial	14
Échographie	15
Biopsie synoviale	16
Indications des biopsies	16
Geste technique	16
Tolérance	17
Anatomopathologie	18
Données microbiologiques sur les biopsies	18
Tableau avec détails des caractéristiques des 19 cas d'arthrites septiques	20
Tableaux avec caractéristiques des 9 cas d'arthrites microcristallines et 8 tumeurs synoviales	21
Diagnostic final	22
Diagnostiques permis par la biopsie	23
Facteurs associés à la réussite	24
Aspects anatomopathologiques associés au diagnostic d'arthrite septique	27
DISCUSSION	29
CONCLUSION	32
ANNEXES	36

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Image 1. Patient n°141 de la cohorte. Centre n°3.

- A.** Installation avec échographe, champs, gants, protège-sonde et casaque stériles, masque et charlotte sur l'opérateur.
- B.** Introduction du trocart sous contrôle échographique.
- C.** Insertion de l'aiguille à guillotine semi-automatique via le trocart.
- D.** Contrôle échographique de l'aiguille au contact de la synovite.
- E.** Prélèvement de l'échantillon piégé.
- F.** Analyses histologiques de la membrane synoviale.

Image 2. Coupe histologique de membrane synoviale colorée en HE.

Tableau 1. Recommandations émises par l'*EULAR Synovitis Study Group* (ESSG) et de l'*OMERACT Synovial Tissue Biopsy Group*.

Tableau 2. Présentations cliniques au cours desquelles les biopsies synoviales ont été réalisées.

Tableau 3. Proportions et types des articulations biopsiées.

Tableau 4. Proportions des expositions préalables aux antibiotiques avant la biopsie synoviale.

Tableau 5. Caractéristiques cytologiques et sanguines des liquides articulaires prélevés.

Tableau 6. Utilisation du MEOPA sur la douleur durant le geste et la durée du geste.

Tableau 7. Liste des prélèvements exigus sans matériel synovial.

Tableau 8. Détail des 19 cas d'arthrites septiques.

Tableau 9. Détails des 9 cas d'arthrites microcristallines.

Tableau 10. Détails des 8 cas de tumeurs synoviales.

Tableau 11. Diagnostics finaux portés par le clinicien.

Tableau 12. Facteurs cliniques et présence de matériel synovial à l'anatomopathologie.

Tableau 13. Hypothèses diagnostiques, indications et chances de succès de la biopsie.

Tableau 14. Caractéristiques échographiques et présence de matériel synovial à l'anatomopathologie.

Tableau 15. Succès de la biopsie et présence de liquide, taille de l'articulation et de l'aiguille.

Tableau 16. Caractéristiques anatomopathologiques et diagnostic d'arthrite septique.

Figure 1. Répartition des diagnostics finaux portés par le clinicien. (n = 186)

Figure 2. Répartition des diagnostics permis par la biopsie (n = 28).

Annexe 1. Cahier d'observation utilisé dans le protocole BIOPSYN.

Annexe 2. Grille de lecture anatomopathologique proposée dans le cadre du protocole

Annexe 3. Exemples de cas cliniques tirés de la cohorte.

INTRODUCTION

La membrane synoviale saine

Sur le plan histologique, une membrane synoviale normale comporte une ligne bordante, constituée de 1 à 3 couches de cellules qui sont de 2 types : synoviocytes apparentés aux macrophages (type A) et des synoviocytes apparentés aux fibroblastes (type B). Celles-ci sont reconnaissables par leur morphologie mais également à l'aide des techniques immunohistochimiques. En effet, les cellules de type A (macrophagiques) sont d'origine myéloïde et expriment des marqueurs CD68, CD14 et FcγRIIIa. Les cellules de type B (fibroblastiques) sont d'origine mésenchymateuse, et expriment CD55, des molécules d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1) et l'enzyme uridine diphosphoglucose déshydrogénase (UDPGD), impliquée dans la synthèse de l'acide hyaluronique. Ces synoviocytes de type B sont majoritaires dans une ligne bordante normale.

La ligne bordante n'est pas séparée du chorion par une membrane basale, comme cela est le cas dans un épithélium par exemple. Les molécules peuvent ainsi diffuser au travers de zones de déhiscence physiologique de la ligne bordante, depuis les capillaires fenêtrés du chorion jusqu'à la cavité articulaire permettant de nourrir le cartilage adjacent.

Quand est-on amené à prélever de la synoviale pathologique en pratique clinique ?

Devant un tableau clinique d'arthrite en rhumatologie, le diagnostic est souvent permis par la clinique, l'imagerie, les analyses biologiques sanguines (bilan auto-immun, uricémie...) et l'analyse du liquide synovial. L'analyse cytologique du liquide ponctionné dans l'articulation pathologique, permet de différencier une arthrite inflammatoire et non-inflammatoire. Les analyses en bactériologie (cultures et recherche de génome bactérien) et la recherche de microcristaux permettent souvent de poser un diagnostic dans les cas d'arthrite septique ou microcristalline. Parfois, l'ensemble de ces éléments ne permet pas de poser un diagnostic spécifique.^{1,2}

Ainsi, devant une arthrite indifférenciée, l'analyse directe du tissu synovial peut permettre de corriger le diagnostic et d'ajuster la thérapeutique. En cas de forte suspicion d'arthrite microcristalline ou septique, une biopsie synoviale peut permettre d'identifier l'agent causal, et ce, malgré l'absence de microcristaux ou de germes identifiés sur les ponctions itératives de liquide synovial.

Lorsque l'arthrite ne contient pas de liquide ponctionnable, le tissu synovial devient le seul matériel d'intérêt accessible. La biopsie synoviale a donc également toute sa place dans ces situations, lorsque la conviction du rhumatologue l'encourage à rechercher un diagnostic spécifique. La biopsie synoviale se définit comme toute procédure médicale ou chirurgicale consistant à prélever un échantillon de membrane synoviale. Dans beaucoup de pathologies

rencontrées en rhumatologie, la membrane synoviale est le siège principal des lésions (infiltrat inflammatoire, hyperplasie de la ligne bordante, dépôts...), il est donc naturel de vouloir compléter l'enquête par une approche directe lorsque le reste du bilan demeure sans orientation étiologique.

La biopsie synoviale est également pratiquée à des fins de recherche, notamment dans le cadre des rhumatismes inflammatoires, pour tenter de définir plus précisément les mécanismes physiopathologiques impliqués à l'échelle tissulaire, cellulaire et génomique. Récemment, plusieurs études³ ont analysé l'utilité de la biopsie synoviale pour guider la thérapeutique en fonction du pathotype histologique (concepts de thérapie guidée par l'histologie, de médecine personnalisée), et même d'évaluer la réponse avec des prélèvements à distance de l'initiation du traitement⁴ (concept de rémission histologique). Ces éléments commencent tout juste à être transposés à la pratique courante, et ne seront pas discutés au cours de ce travail.

Comment prélever du tissu synovial ?

Une biopsie synoviale peut être réalisée à l'aveugle, méthode décrite par Parker et Pearson, utilisant une aiguille à biopsie par voie percutanée, sans incision. Cette méthode a le principal avantage de ne pas nécessiter de plateau technique ou d'échographie. Le principal inconvénient de cette méthode est de ne pas pouvoir guider la biopsie sur une zone d'intérêt, avec le risque d'obtenir un tissu exigü non pertinent, ou le risque de ne biopsier qu'une zone synoviale non représentative de la pathologie concernée qui parfois s'exprime focalement.⁵

La biopsie synoviale sous arthroscopie est une méthode bien connue des équipes d'orthopédie, et de certaines équipes de rhumatologie. Le risque d'hémarthrose et d'infection est légèrement supérieur qu'après une biopsie percutanée¹. Le principal avantage de cette méthode est de pouvoir guider visuellement le prélèvement vers les zones macroscopiquement pathologiques. Cela permet, si besoin, de diriger les biopsies dans la zone d'interface entre la synoviale et le cartilage adjacent (zone particulièrement atteinte en cas de polyarthrite rhumatoïde).

La biopsie synoviale écho-guidée est une technique mini-invasive, consistant à prélever du tissu synovial à l'aide d'une aiguille à prélèvement tissulaire avec guillotine semi-automatique, insérée au travers d'un trocart, le tout sous contrôle échographique. Après désinfection cutanée et anesthésie des différents plans superficiels et profonds jusqu'à la capsule articulaire, un trocart est inséré permettant à l'aiguille de prélever plusieurs échantillons de synoviale (**Image 1**) avec un guidage possible sur les zones pathologiques (guidé par l'échographie en mode B ou le Doppler).^{6,7}

La procédure de biopsie synoviale écho-guidée est réalisable pour les patients hospitalisés comme pour les patients en ambulatoire. Cette méthode devient de plus en plus répandue, de par son caractère non irradiant, et l'utilisation croissante de l'échographie dans la pratique diagnostique quotidienne.⁸

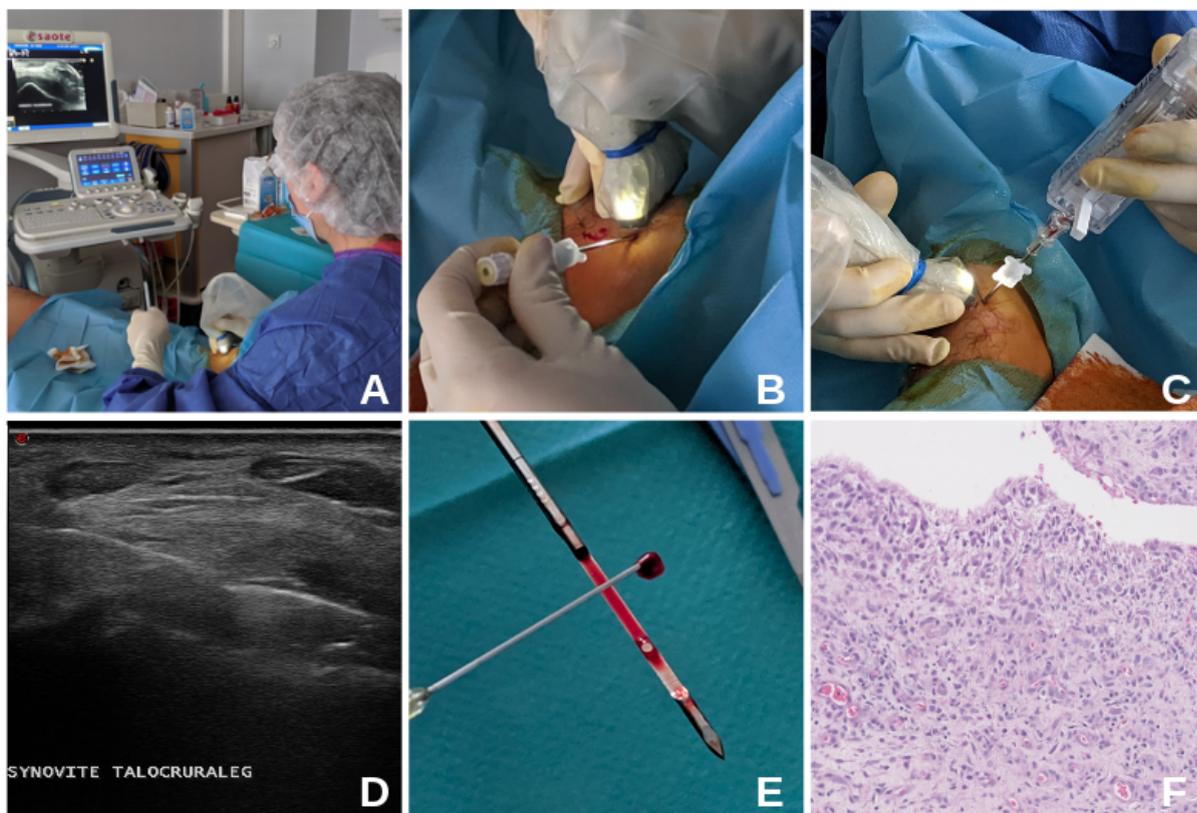


Image 1. Patient n°141 de la cohorte. Centre n°3. A. Installation avec échographe, champs, gants, protège-sonde et casaque stériles, masque et charlotte sur l'opérateur. **B.** Introduction du trocart sous contrôle échographique. **C.** Insertion de l'aiguille à guillotine semi-automatique via le trocart. **D.** Contrôle échographique de l'aiguille au contact de la synovite. **E.** Prélèvement de l'échantillon piégé. **F.** Analyses histologiques de la membrane synoviale.

Standardisation de la procédure

Des experts issus de l'*EULAR Synovitis Study Group* (ESSG) et de l'*OMERACT Synovial Tissue Biopsy Group* ont émis des recommandations⁹ portant sur les bonnes pratiques de prélèvements et d'analyses (**Tableau 1**).

Tableau 1. Recommandations émises par l'*EULAR Synovitis Study Group* (ESSG) et de l'*OMERACT Synovial Tissue Biopsy Group*

1. Prélèvement synovial

- un minimum de 4 biopsies pour les petites articulations,
- biopsies sur des sites différents si possible,
- des analyses bactériologiques, mycobactériologiques et mycologiques si cliniquement pertinent,
- la demande d'ARN 16S si cliniquement pertinent, d'autant plus si antibiothérapie préalable,
- les prélèvements peuvent être adressés en PCR spécifiques des maladies de Lyme et Whipple,

2. Le traitement de la biopsie synoviale

- la fixation des biopsies doit être de 24h en solution formolée 4%,
- au moins 2 biopsies doivent être fixées en formol et incluses en paraffine,

3. Critères histologiques

- la surface de la biopsie synoviale devrait être d'au moins 2,5 mm²,
- une ligne bordante doit être visible,
- la morphologie du tissu synovial devrait être préservée,

4. Coloration et immunohistochimie

- une coloration hématoxyline et éosine devrait toujours être pratiquée,
- un immunomarquage CD68 devrait être pratiqué,
- dans les situations cliniquement pertinentes, les immunomarquages complémentaires CD3, CD20, CD138, CD31 ou FVIII devraient être pratiqués,
- lorsque réalisée, les résultats de l'immunohistochimie peuvent être notifiés en utilisant des scores semi-quantitatifs,

5. Interprétation et compte-rendu de l'anatomopathologiste

- un score de synovite devrait être réalisé, en analysant : l'hyperplasie de la ligne bordante, l'infiltrat inflammatoire et l'activation des cellules résidentes (score de Krenn ou autre),
 - le pathotype histologique synovial devrait être décrit,
 - la présence ou l'absence de follicules lymphoïdes au sein de la membrane devrait être décrite,
 - l'analyse peut être semi-quantitative ou quantitative, selon la question posée,
 - si l'analyse semi-quantitative ou quantitative est appliquée, un score moyen peut être donné pour l'analyse de l'inflammation et de la vascularisation, en cas de fragments multiples adressés,
 - l'anatomopathologiste devrait mentionner la présence de granulome.
-

L'analyse de la synoviale pathologique

Une fois fixé, inclus en paraffine, coupé et déposé sur lame, l'échantillon subit un processus de coloration, le plus souvent hématoxyline et éosine (HE).¹ Cette dernière permet d'identifier les différentes structures (**Image 2**) et de repérer les lésions pathologiques principales. Plusieurs scores histologiques de quantification de la synovite peuvent être utilisés, le plus courant étant le score de Krenn.¹⁰⁻¹² Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, de plasmocytes et/ou de macrophages oriente vers une pathologie inflammatoire, mais il est communément admis qu'un infiltrat prédominant en polynucléaires neutrophiles reste associé au diagnostic d'arthrite septique, à éliminer en premier lieu.^{1,13} Un seuil de 23 polynucléaires neutrophiles par 10 champs à fort grossissement a été retenu le plus pertinent dans l'étude de Morawietz et al.¹⁴ pour différencier les descellements prothétiques septiques des descellements aseptiques, mais cette information ne peut être généralisée dans le cas des arthrites indifférenciées.

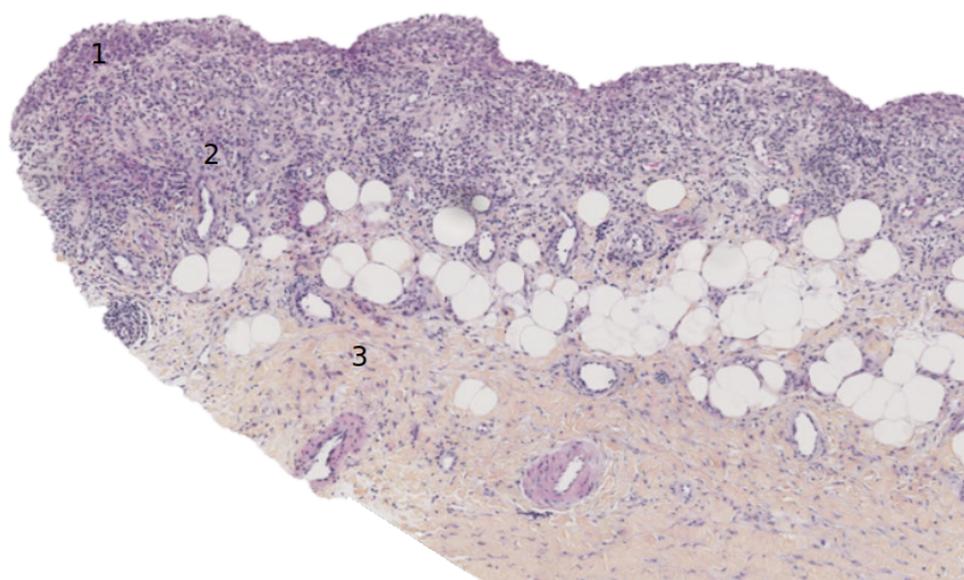


Image 2. Coupe histologique de membrane synoviale colorée en HE avec
1. ligne bordante, 2. chorion 3. tissu de soutien.

Il est important de noter que la plupart des analyses histologiques aboutissent à une description de synovite sans caractère de spécificité, et ne permettent donc pas toujours de conclure à un diagnostic précis, sur la base du seul compte rendu anatomopathologique.¹ La valeur de cette analyse réside également dans les éléments non retrouvés, permettant au clinicien d'écartier certains diagnostics.

Néanmoins, dans certains cas, l'analyse histologique permet de retrouver des structures spécifiques, qui, par leur présence, permettent de redresser le diagnostic :

- étiologies tumorales : synovite villo-nodulaire pigmentée, la réticulohistiocytose multicentrique, les sarcomes...
- étiologies microcristallines : cristaux d'urate monosodique disposés en tophus, les cristaux de pyrophosphate de calcium, d'hydroxyapatite...
- étiologiques métaboliques avec dépôts spécifiques : dépôts amyloïdes au rouge Congo ou sirius, immunohistochimie reconnaissant les chaînes légères, l'ochronose avec histiocytes et cellules géantes sur un cartilage pigmenté, l'hémochromatose avec dépôts d'hémosidérine et des cristaux de pyrophosphates de calcium...
- certaines pathologies infectieuses : granulome avec nécrose caséuse dans la tuberculose, macrophages spumeux colorés par le PAS sous la ligne bordante en cas de maladie de Whipple...^{15,16}

Quelles peuvent être les complications d'une biopsie synoviale ?

La procédure de biopsie synoviale est un geste globalement très bien toléré. Parmi les cohortes de biopsies synoviales écho-guidées avec aiguille de la littérature : une hémarthrose a été rapportée sur 76 procédures (1,3 %) dans la série rétrospective de Najm et al.¹⁵ et une hémarthrose sur 402 procédures (0,3 %) dans la série prospective de Just et al.¹⁷. Les malaises constituent l'autre catégorie principale de complications rapportées (de 0,5% dans la série de Just et al.¹⁷ à 3,2 % dans la série de Kelly et al.¹⁸). À noter qu'aucune infection articulaire iatrogène n'a été rapportée dans ces différentes séries¹⁵⁻²¹.

L'analyse en microbiologie

Outre les cultures classiques en milieu adapté, l'identification des agents infectieux a également été permise par les techniques de PCR (polymerase chain reaction) consistant à amplifier et à détecter (plus ou moins quantifier) la présence de génome de l'agent infectieux. Ainsi, en situation d'antibiothérapie préalable ou en l'absence de liquide synovial, les prélèvements de tissu synovial peuvent être envoyés en culture classique, mais également en analyse PCR, notamment avec recherche du génome ribosomal bactérien universel ARN 16S²². Des PCR spécifiques peuvent également être demandées en fonction du contexte clinique, par exemple à la recherche de *Tropheryma whipplei*, agent responsable de la maladie de Whipple, ou de *Borrelia burgdorferi*, le spirochète pathogène de la maladie de Lyme.

Rentabilité diagnostique

Qu'ils aient été permis par l'histologie, les données microbiologiques ou les deux, les résultats spécifiques amenant à poser un diagnostic sur les bases de la biopsie synoviale permettent de définir une rentabilité diagnostique. Dans la série de Coiffier et al., un score d'utilité clinique a été calculé à 23,5% pour les 51 arthrites aiguës, et 18,4 % pour les 125 arthrites chroniques de la série.¹⁶ Dans la série de Najm et al., 16,2 % (10/76) des biopsies réalisées ont permis de porter un diagnostic dans cette série rétrospective.¹⁵

La place de la biopsie synoviale dans la stratégie diagnostique

Les études visant à étudier la rentabilité diagnostique et la tolérance de la biopsie synoviale écho-guidée en situation clinique courante, avec inclusion prospective des patients, sont peu nombreuses^{19,21}. Si des études multicentriques avec un fort recrutement de biopsies synoviales existent¹⁷, aucune n'était dédiée à ces objectifs diagnostiques de « vraie vie » devant une arthrite indifférenciée. Il est probable que la place de la biopsie synoviale dans la stratégie diagnostique diffère entre les centres, et il manque, à notre connaissance, d'études à fort recrutement multicentrique pour intégrer différentes données pour avoir un aperçu global de cette pratique.

Objectifs

Ainsi, l'objectif de notre étude BIOPSYN a été de caractériser la pratique de la biopsie synoviale écho-guidée, réalisée en pratique clinique courante, à travers plusieurs centres hospitaliers, afin d'en étudier sa rentabilité diagnostique et sa tolérance. Des analyses secondaires ont recherché des facteurs associés au succès de la biopsie, ainsi que des lésions histologiques associées au diagnostic d'arthrite septique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le protocole « BIOPSYN » est une étude descriptive, prospective, multicentrique recueillant diverses informations concernant des actes de biopsies synoviales guidées par l'échographie, devant les cas d'arthrites indifférenciées, où l'ensemble du bilan préalablement réalisé n'avait pas apporté d'éléments à valeur d'orientation étiologique. Ces biopsies étaient seulement réalisées dans le cadre des soins courants, à visée diagnostique. Les biopsies réalisées pour d'autres buts que le diagnostic (par exemple dans le cadre de la recherche fondamentale ou des protocoles de recherche clinique interventionnels, ou pour établir un pathotype histologique en vue de guider le traitement d'un rhumatisme inflammatoire) étaient exclues.

Ces informations étaient remplies sur un cahier d'observation par le rhumatologue réalisant la biopsie synoviale écho-guidée (**Annexe 1**). Des rhumatologues issus de 22 centres hospitaliers ont accepté de participer à l'étude.

Au moment de l'inclusion, le rhumatologue se voyait attribuer informatiquement un numéro d'anonymat pour désigner la biopsie, permettant d'avoir un suivi strictement prospectif et de permettre au centre principal de colliger toutes les inclusions. Les différents renseignements cliniques, paracliniques, échographiques étaient ensuite rassemblés dans un cahier de recueil de données, en format papier, qui avait été préalablement envoyé à chaque rhumatologue participant. Les opérateurs devaient noter le sexe des patients, la présentation clinique (monoarthrite, oligoarthrite, polyarthrite, bursite) avec la durée d'évolution des symptômes (aigu, chronique), l'articulation biopsiée, et si le patient était hospitalisé ou non lors de la biopsie.

Le rhumatologue devait ensuite indiquer les hypothèses diagnostiques émises avant la réalisation du geste selon ces cases prédéfinies :

- « éliminer une étiologie septique ? »,
- « rechercher une tumeur ? »,
- « rechercher une arthrite microcristalline ? »,
- « rechercher une arthrite inflammatoire ? »,
- et/ou « autre étiologie ? », en invitant à préciser le diagnostic suspecté.

À noter que, pour une même situation clinique, l'opérateur avait pour possibilité de cocher plusieurs hypothèses diagnostiques.

Le clinicien devait notifier toute éventuelle exposition préalable à une antibiothérapie, en précisant notamment les dates et la durée d'exposition, et si l'antibiothérapie était toujours en cours. Une évaluation de la douleur sur l'EVA (échelle visuelle analogique de 0 - 100 mm)

était demandée au patient (avant le geste). Les données biologiques suivantes étaient renseignées si disponibles : CRP, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-CCP, uricémie.

Les constatations échographiques devaient mentionner la présence d'un épanchement, le grade de la synovite en mode B, et en mode Doppler, ainsi que son épaisseur maximale.

Durant la procédure de biopsie, le niveau de douleur était demandé au patient sur l'EVA (0-100) et l'utilisation de mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (MEOPA) devait être notifiée. La marque de l'aiguille à biopsie était notifiée, ainsi que la taille (en gauges). La durée totale de la procédure était renseignée (en minutes).

Un espace du cahier d'observation était dédié à la tolérance du geste afin de préciser les éventuelles « complications constatées dans les suites du geste », mais également des effets indésirables retardés dans une deuxième catégorie « complications durant le suivi », incluant notamment les saignements, les infections ou autres.

Une fois les prélèvements réalisés, l'opérateur devait inscrire si du liquide était prélevé dans le même temps, et devait préciser le nombre de biopsies envoyées dans chaque laboratoire (bactériologie, mycobactériologie, mycologie, anatomopathologie, PCR ARN 16S, PCR Lyme, PCR Whipple, PCR Mycobacterium...).

Après réception des différents résultats, l'opérateur devait colliger les données issues de l'analyse du liquide synovial (si prélevé et analysé) en précisant la cytologie (avec comptage cellulaire et pourcentage des différents types cellulaires : polynucléaires neutrophiles, monocytes-histiocytes, lymphocytes, autres), ainsi que les résultats issus des cultures du liquide, en précisant le germe ou la mention « négative » si stérile, et de la recherche de génome notamment en ARN 16S (ou autre PCR spécifique), et pour finir la présence de microcristaux dans le liquide et préciser quel type (pyrophosphate de calcium, urate de sodium, autres).

Le résultat des cultures des biopsies synoviales devait figurer en précisant le germe ou la mention « négative » si stérile. Les résultats des PCR universelles ou spécifiques étaient également renseignés.

Concernant les résultats anatomopathologiques de la biopsie synoviale, une grille de lecture était proposée (**Annexe 2**). Cette dernière proposait de recueillir les différentes observations concernant la bordure synoviale, le chorion, en proposant un grade semi-quantitatif (grade 0 « normal », grade 1 « minime », grade 2 « modéré », grade 3 « intense »).

Concernant la bordure synoviale, il était notamment demandé de préciser sa présence, l'épaisseur de celle-ci, la présence d'ulcération, ou de nappes fibrineuses ou fibrinoleucocytaires.

Concernant le chorion, il était demandé d'évaluer le nombre de cellules du stroma (fibroblastes). Concernant l'infiltrat inflammatoire du chorion, il était demandé de notifier la présence de neutrophiles, si leur présence était supérieure à 5%, ainsi qu'une estimation du pourcentage total parmi l'infiltrat. La présence de lymphocytes, plasmocytes, macrophages était notifiée avec leur évaluation semi-quantitative. La présence de structures extra-synoviales était décrite (os, cartilage, muscle...). Un encart était prévu pour notifier toute autre lésion, telles que des microcristaux, des dépôts d'amylose ou d'hémosidérine.

Enfin, la conclusion de l'anatomopathologiste était rapportée pour synthèse de l'analyse et pour étayer ou rejeter les différentes hypothèses diagnostiques. Si le compte rendu standardisé n'était pas rempli, une copie anonymisée du compte rendu d'anatomopathologie était adressée en pièce jointe du cahier d'observation, puis convertie selon la grille de lecture standardisée proposée dans le protocole.

Une biopsie synoviale était considérée « réussie » si elle comportait de la membrane synoviale, avec une bonne qualité du prélèvement, et ce, même si la ligne bordante (ou bordure synoviale) était absente. Les « échecs » concernaient les biopsies qui, par exemple, n'avaient intéressé qu'un matériel exigü tel que des nappes de fibrine ou bien un autre tissu tel que du muscle ou du tissu capsulaire.

À la lumière de la clinique, de l'ensemble des résultats paracliniques, et éventuellement de l'évolution, le clinicien renseignait son diagnostic final selon 6 catégories : « infectieux », « tumoral », « microcristallin », « inflammatoire », « non classé », ou « autres ». Il devait également indiquer si ce diagnostic avait été permis grâce aux seuls résultats de la biopsie.

L'ensemble des données anonymisées était rassemblé sur un tableur, et les analyses statistiques étaient réalisées par le logiciel IBM SPSS Statistics®. Sauf indication contraire, les résultats sont présentés avec le nombre médian (nombre minimum – nombre maximum). Les tests de comparaison de 2 échantillons de données qualitatives étaient réalisés en fonction des effectifs : le test du Khi-deux était appliqué si l'effectif de chaque sous-catégorie était supérieur à 5, si non, le test de Fisher. Les comparaisons d'échantillons à plus de 2 variables étaient analysées avec le test du Khi-deux. Lorsqu'un groupe de données qualitatives était comparé à un échantillon de données quantitatives, un test U de Mann-Whitney était effectué. Toute différence était considérée significative lorsque $p < 0,05$.

RÉSULTATS

POPULATION

Parmi les 22 centres qui ont accepté de participer à l'étude, 19 centres ont au moins inclus un patient. Au total, 202 numéros de biopsies ont été attribués en ligne.

Dix biopsies (5,0%) ont été exclues des analyses :

- 2 concernaient la même articulation du même patient, sur 2 sites différents, réalisées le même jour, avec les mêmes conclusions pour les 2, à savoir une synovite villo-nodulaire biopsiée en intra-articulaire d'une part et en zone poplitée d'autre part (une seule observation a donc été retenue pour les deux),
- 4 pour cahiers d'observation non reçus,
- 4 pour cahiers d'observation incomplets, notamment en raison de l'absence d'éléments principaux à savoir le diagnostic final ou de réponse à la question « est-ce que le diagnostic a été permis par la biopsie ? »,
- 1 pour biopsie réalisée dans le but de guider la thérapeutique dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde déjà diagnostiquée.

Cela porte la population étudiée à 192 procédures de biopsies synoviales écho-guidées réalisées entre le 14 février 2018 et le 30 juillet 2020, dans 16 centres hospitaliers français (14 centres hospitaliers universitaires et 2 centres hospitaliers non universitaires) et 1 centre hospitalier universitaire belge. La population a concerné autant d'hommes que de femmes (50%) et 94 patients (49%) étaient hospitalisés lors de la procédure. Chacune des biopsies a concerné un patient distinct, et donc une situation clinique distincte.

L'âge médian des patients lors de la biopsie était de 60,5 ans (minimum 18 - maximum 94).

La durée d'évolution des symptômes avant la biopsie était supérieure à 3 mois (chronique) dans 139 cas (soit 72,4 %). La présentation clinique amenant à réaliser la biopsie était une monoarthrite (72,4% des cas), une oligoarthrite (16,1%), une polyarthrite (8,9%) ou bien une bursite (1,5%) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Présentations cliniques au cours desquelles les biopsies synoviales ont été réalisées.

Situation clinique	Nombre de biopsies	Pourcentage	
Monoarthrite aiguë	43	22,4%	72,4%
Monoarthrite chronique	96	50%	
Oligoarthrite aiguë	5	2,6%	16,1%
Oligoarthrite chronique	26	13,5%	
Polyarthrite aiguë	3	1,6%	8,9%
Polyarthrite chronique	14	7,3%	
Bursite aiguë	1	0,5%	1,5%
Bursite chronique	2	1,0%	
Total	190	99,0 %	

L'articulation majoritairement biopsiée a été le genou (58,8% des cas), suivi par le poignet (12,5%) puis l'épaule (6,3%), la cheville (5,7%), et le coude (5,2 %) (**Tableau 3**).

Tableau 3. Proportions et types des articulations biopsiées.

Taille	Articulation	Fréquence	Pourcentage
Grosses articulations	Genou	113	58,8 %
	dont genou prothétique	1	0,5 %
	Hanche	5	2,6 %
	dont hanche prothétique	1	0,5 %
	Epaule	12	6,3 %
Moyennes articulations	Poignet	24	12,5 %
	Cheville	11	5,7 %
	Coude	10	5,2 %
Petites articulations	Sterno-claviculaire	8	4,1 %
	MTP	3	1,5 %
	Talo-naviculaire	1	0,5 %
	Sous-talienne	1	0,5 %
	Acromio-claviculaire	1	0,5 %
Bourses	Bourse préachilléenne	1	0,5 %
	Bourse sous acromiodeltoïdienne	2	1 %
	Total	192	100 %

Les patients avaient été exposés à une antibiothérapie préalable dans 13,5% des cas (26 biopsies) (**Tableau 4**). La durée médiane de l'antibiothérapie était de 22,5 jours (1 – 180 jours). Les antibiotiques utilisés étaient principalement des bêta-lactamines (61,5%), suivies des cyclines et des fluoroquinolones (15,4 % des cas), puis rifampicine (11,5%), cotrimoxazole (7,7 %) puis aminosides, lincosamides, macrolides, glycopeptides et aminosides (3,8 % pour chaque groupe). Parmi ces données, il est à noter que des bi-antibiothérapies ou des traitements séquentiels ont été rapportés.

Le temps médian entre la dernière prise antibiotique et la biopsie était de 13 jours (1 – 155 jours), et une biopsie a été effectuée sous antibiotiques (qui a par ailleurs permis de poser un diagnostic autre qu'infectieux).

Parmi les 26 biopsies réalisées après antibiothérapie, le diagnostic final porté par le clinicien était celui d'arthrite septique dans 5 cas, dont 4 permis par la biopsie. Parmi ces 4 arthrites septiques, 2 diagnostics ont été posés devant une culture positive du tissu synovial et 2 devant une anatomopathologie fortement compatible, mais sans documentation microbiologique.

Tableau 4. Proportions des expositions préalables aux antibiotiques avant la biopsie synoviale.

Antibiotiques préalables	Fréquence	Pourcentage parmi les traitements antibiotiques	Pourcentage sur l'ensemble des biopsies
Bêta-lactamines	16	61,5 %	8,3 %
Cyclines	4	15,4 %	2,1 %
Fluoroquinolones	4	15,4 %	2,1 %
Rifampicine	3	11,5 %	1,6 %
Cotrimoxazole	2	7,7 %	1,0 %
Aminosides	1	3,8 %	0,5 %
Lincosamides	1	3,8 %	0,5 %
Macrolides	1	3,8 %	0,5 %
Glycopeptides	1	3,8 %	0,5 %
Aminosides	1	3,8 %	0,5 %
Total	26	100 %	13,5 %

BIOLOGIE

Le taux médian de protéine C-réactive (CRP) était de 16 mg/L (minimum 0,5 mg/l et maximum 349 mg/L). La CRP était plus élevée à 22,7 mg/L (2,0 – 336,0 mg/L) dans le groupe de patients exposés préalablement aux antibiotiques, en rapport au groupe non exposé qui avait une CRP médiane à 15,5 mg/L (0,5 - 349,0).

La CRP était significativement plus élevée dans les cas d'arthrites septiques (que ce diagnostic ait été permis par la biopsie ou non) (**Tableau 5**).

ANALYSE DU LIQUIDE SYNOVIAL

Du liquide articulaire a pu être ponctionné dans 107 cas (55,7%), et un comptage cellulaire a pu être effectué dans 67,3 % de ces cas. Celui-ci a montré un taux de leucocytes médian de 6 975/mm³, avec un minimum de 10 leucocytes/mm³ et un maximum de 139 200 leucocytes/mm³. Le pourcentage médian de polynucléaires neutrophiles était de 70,0 % (0 – 99%), de lymphocytes était de 7,5 % (0 – 78 %), de monocytes-histiocytes de 12,0 % (0 – 95 %). Aucune de ces caractéristiques n'a été retrouvée statistiquement associée aux arthrites classées septiques (**Tableau 5**).

Tableau 5. Caractéristiques cytologiques et sanguines des liquides articulaires prélevés.

	Arthrite septique	Autres diagnostics	p
Analyse cytologique			
Leucocytes totaux (n = 72) nombre total (min - max)	2300 (470 - 139 200)	7200 (10 - 84 000)	0,593
Polynucléaires neutrophiles (n = 70) pourcentage médian (min - max)	56,50 % (9,0 - 99 %)	71,5 % (0 - 97 %)	0,908
Lymphocytes (n = 68) pourcentage médian (min - max)	0 % (0 - 77 %)	8,5 % (0 - 78%)	0,258
Monocytes-histiocytes (n = 66) pourcentage médian (min - max)	14 % (1 - 52%)	12 % (0 - 95 %)	0,981
Analyses sanguines			
Taux de CRP (n = 173) Taux médian en mg/L (min - max)	39,5 (1,9 - 237)	1,0 (0,5 - 349)	0,014

Les données concernant la culture du liquide articulaire en bactériologie étaient disponibles dans 86,8% des liquides ponctionnés et ont retrouvé un germe considéré pathogène dans 1 cas (*Serratia marcescens*) et un germe considéré contaminant dans un autre cas (*Staphylococcus warneri*).

La recherche de cristaux a été effectuée pour 75,7% des liquides ponctionnés, et celle-ci s'est révélée positive dans 7 cas (soit 8,6% des liquides ponctionnés, et 3,6% des cas totaux). Des microcristaux d'urate monosodique ont été mis en évidence sur le liquide dans 2 cas, de pyrophosphate de calcium dans 4 cas, et un cas avec coexistence des 2 types de cristaux.

ECHOGRAPHIE

Concernant l'aspect échographique, 40,1% des biopsies étaient réalisées sur des synovites sans épanchement. Les synovites biopsiées étaient le plus souvent de grade 3 en mode B (46,9%), puis de grade 2 (32,8%), puis de grade 1 (16,7%) et enfin de grade 0 dans (0,5% des cas).

L'épaisseur médiane de la synoviale était de 6,75 mm avec un minimum de 0,6 mm (sur une cheville) et un maximum de 50 mm (sur une épaule). Cette donnée était disponible dans 88,5% des cas.

En mode Doppler, les synovites étaient le plus souvent de grade 0 (36,5% des cas), puis de grade 1 (20,8%) puis de grade 2 (27,6%), puis de grade 3 (10,9%).

BIOPSIE SYNOVIALE

Indications des biopsies

Les biopsies étaient principalement réalisées dans le but d'éliminer une arthrite infectieuse dans 70,3% des cas, et parmi elles, des investigations étaient spécifiquement demandées en vue d'éliminer une tuberculose, une maladie de Whipple ou une arthrite de Lyme dans 6,3% des cas. Une origine tumorale était suspectée dans 16,7% des cas. Certaines étaient réalisées dans le but de rechercher une origine microcristalline (16,7%) ou bien une origine inflammatoire (44,8% des cas). Deux biopsies (1,0 % des cas) étaient réalisées avec d'autres types d'hypothèses diagnostiques à savoir une suspicion d'amylose et une suspicion d'ostéoarthropathie nerveuse.

Geste technique

La taille de l'aiguille à biopsie utilisée lors de la biopsie variait de 14 à 19 gauges, les plus fréquentes étaient de 16 gauges (56,8 %) et de 14 gauges (25,5 %).

La douleur avant le geste a pu être recueillie dans 92,2% des cas et variait de 0 à 100 avec une médiane de 32/100 sur l'échelle visuelle analogique.

Une analgésie par mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) a été utilisée dans 21,4 % des cas.

Dans cette cohorte, le nombre médian de biopsies totales prélevées par patient étaient de 6 (minimum 1 – maximum 17), avec un nombre médian de 3 biopsies envoyées en laboratoire d'anatomopathologie (0 – 6), 1 biopsie en bactériologie (0 – 4), 1 en mycobactériologie (0 – 3), et 1 en mycologie (0 – 3).

Parmi les demandes d'analyses génomiques d'agents pathogènes, une recherche d'ARN ribosomal S16 bactérien universel était demandée dans 92 cas (47,9%), parmi lesquels le nombre médian de biopsie prélevée était de 1 (0 – 3). La recherche spécifique du génome de *Tropheryma whipplei* était demandée dans 16,7% des cas, parmi lesquels le nombre médian de biopsie prélevée était de 1 (0 – 2). La recherche spécifique du génome de *Borrelia burgdorferi* était demandée dans 4,7% des cas, parmi lesquels le nombre médian de biopsie prélevée était de 1 (0 – 2). La recherche spécifique du génome de *Mycobacterium* du complexe *tuberculosis* était demandée dans 1,0 % des cas, parmi lesquels le nombre médian de biopsie prélevée était de 1 (1 – 1).

Le temps médian de la procédure de biopsie synoviale échoguidée était de 30 minutes (minimum 11 minutes – maximum 62 minutes).

Tolérance

La douleur médiane rapportée par le patient durant la procédure était de 20,5 mm sur l'EVA (minimum à 0 – maximum 100).

Le MEOPA était utilisé dans 41 procédures (21,9%) sur les 187 biopsies où l'information sur son utilisation était disponible.

Les données de douleur entre les groupes de patients ayant reçu ou non du MEOPA durant la procédure n'étaient pas statistiquement différentes ($p = 0,287$) (**Tableau 6**). La durée de la procédure, en revanche, était significativement plus courte dans le groupe où le MEOPA n'avait pas été utilisé ($p = 0,003$), avec une réduction de la durée médiane de 10 minutes.

Tableau 6. Utilisation du MEOPA sur la douleur durant le geste et la durée du geste.

	Sans MEOPA (n = 137)	Avec MEOPA (n = 38)	p
Douleur durant le geste médiane (min - max) EVA sur 100 mm	22,0 (0 - 100)	19,5 (0 - 61)	0,287
Durée de la procédure temps médian (min - max) en minutes	30,0 (11 - 60)	40,0 (15 - 62)	0,003
Effectif total = 175			

Des complications immédiates ont été rapportées dans 7,8% des cas (pour 15 biopsies), dont 12 saignements locaux immédiats rapidement résolutifs et 3 malaises vagues (1,5%).

Parmi les 6 cas de complications tardives, 2 concernaient des saignements retardés dont 1 saignement intra-articulaire chez un patient sous AVK et pour qui le diagnostic retenu au décours était celui d'une « synovite chronique sur saignement favorisé par entorse à répétition » et un cas « d'hématome sous cutané au point de ponction ». Un gonflement a été rapporté au décours. Trois cas de majoration de douleurs (1,5 %) au décours du geste ont été rapportés, dont un cas avec symptômes soutenus pendant 15 jours.

Au total, 21 procédures de biopsies ont présenté des complications, dont 14 concernaient des saignements locaux (7,2 %). Aucun cas d'infection post-biopsie ni d'autre complication grave n'ont été rapportés.

Anatomopathologie

La grille de lecture anatomopathologique a été suivie et renseignée dans 29,2% des cas (56 sur 192). Les images de certaines lames ont été recueillies (**Annexe 3**).

Sur 188 analyses anatomopathologiques disponibles, 138 ont été jugées de « bonne qualité » (71,9 %), 23 de « qualité moyenne » (12,0 %), et 23 jugées « inadéquates » (12,0 %). Sur 188 biopsies, 162 (86,2 %) ont été considérées « réussies », car ayant intéressé la membrane synoviale, et donc un matériel suffisant pour permettre une analyse anatomopathologique de la synoviale. Sur ces 162 biopsies, la grille de lecture anatomopathologique a été suivie et renseignée dans 32,7 % (53 cas).

Parmi les 26 biopsies ne retrouvant pas de membrane synoviale (matériel exigu) en anatomopathologie, il était retrouvé en majorité du tissu fibreux non spécifique (dans 7 cas), des nappes fibrineuses (6), du cartilage (4), du muscle strié (4), du tissu adipeux (4), du tissu capsulaire (2), de l'os (1) et du tendon (1) (**Tableau 7**). Plusieurs tissus extra-synoviaux différents étaient parfois visualisés sur une même biopsie.

Tableau 7. Liste des prélèvements exigus sans matériel synovial.

Catégorie de tissu	Fréquence	Pourcentage
Tissu fibreux	7	26,9 %
Fibrine	6	23,1 %
Cartilage	4	15,4 %
Muscle strié	4	15,4 %
Tissu adipeux	4	15,4 %
Capsule	2	7,7 %
Os	1	3,9 %
Tendon	1	3,9 %

La bordure synoviale a pu être observée dans 120 cas (62,0 %), et était notée « absente » dans 40 cas (20,8 %), et non précisée dans les autres cas. La bordure était retrouvée épaissie ou hyperplasique dans 78 cas (40,6 %).

Des nappes fibrineuses, en surface ou en remplacement de la bordure synoviale, étaient observées dans 94 cas (49%). Des ulcérations de la bordure synoviale étaient notifiées dans 59 cas (30,7 %). Le chorion était « hypervascularisé » dans 82 cas (42,7 %).

Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles a été observé dans 75 cas (39,1 %), dont 31 cas (16,1 %) avec un infiltrat dont la densité était supérieure à 5%. Un infiltrat de lymphocytes a été noté dans 138 cas (71,9%), avec 11 cas rapportés de follicules lymphoïdes. Un infiltrat de plasmocytes a été observé dans 89 cas (46,4 %), de macrophages dans 50 cas (26,0 %). Des images de granulomes ont été rapportées dans 7 cas (3,6 %). Parmi eux, 5 cas ont

concerné une situation clinique où la biopsie a permis de porter un diagnostic spécifique : une tuberculose, une goutte, deux chondrocalcinoses, et une synovite à microparticules prothétiques.

La présence d'autres lésions histologiques était notifiée pour 38 biopsies. Celles-ci concernaient principalement des pigments d'hémosidérine (dans 12 cas), mais également une prolifération tumorale avec cellules géantes en faveur d'une synovite villonodulaire (dans 4 cas), des dépôts de microcristaux (avec 4 biopsies retrouvant des cristaux de pyrophosphates de calcium, et 1 biopsie retrouvant un tophus goutteux), des séquestres osseux (4 cas), des micro-abcès (1 cas), des polynucléaires éosinophiles (1 cas), des microparticules prothétiques (1 cas), un dépôt d'amylose coloré au rouge sirius (1 cas), et un aspect compatible avec une tumeur fibreuse solitaire (1 cas).

Des structures extra-synoviales ont pu être observées dans 46 cas (24,0 %) et ont concerné des fragments de cartilage, de muscle, de tendon, de tissu capsulaire, du fibrocartilage, des nappes fibrineuses, de la nécrose...

Données microbiologiques sur les biopsies

Une bactérie a été isolée à partir du tissu synovial en culture dans 13 cas (6,8 %), dont 4 cas de biopsies avec des germes considérés comme des contaminations. La culture du tissu de biopsie en bactériologie a donc permis le diagnostic d'infection dans 9 cas (4,7 %). Les bactéries identifiées en culture dans la cohorte ont été les suivantes : *Cutibacterium acnes* (3), *Escherichia coli* (1), *Morganella morganii* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Staphylococcus (3) aureus* (1), *capitis* (1) et *caprae* (1).

Aucune mycobactérie n'a été identifiée en culture mycobactériologique, parmi les 154 envois en laboratoire.

Aucune infection mycologique n'a été mise en évidence parmi les 59 envois en laboratoire. Des filaments mycéliens étaient retrouvés sur une seule biopsie, et considérés comme contamination.

Parmi les 92 envois avec demande spécifique d'ARN 16S, du génome bactérien a pu être mis en évidence sur une biopsie (identifié provenant de *Borrelia burgdorferi*).

Parmi les 9 cas de biopsies réalisées avec recherche spécifique de génome de *Borrelia burgdorferi*, aucune ne s'est avérée positive.

Parmi les 32 cas de biopsies avec recherche spécifique du génome de *Tropheryma whipplei*, une biopsie s'est révélée positive.

Parmi les 2 cas de biopsies avec recherche spécifique du génome de mycobactéries du complexe *tuberculosis*, 1 biopsie s'est révélée positive.

Tableau 8. Détail des 19 cas d'arthrites septiques.

Présentation clinique	Articulation biopsiée	Suspectée infectée ?	Liquide synovial		Biopsie synoviale			Diagnostic permis grâce à la biopsie ?	
			Bactériologie	PCR	Bactériologie	PCR	Éléments histologiques en faveur d'une arthrite septique ?		Traitement décidé sur la seule base des données histologiques ?
Monoarthrite aiguë	Sterno-claviculaire	Oui	absence de liquide		+	non fait	Non	Cutibacterium acnes	Oui
Monoarthrite aiguë	Poignet	Oui	-	-	+	-	Oui	Cutibacterium acnes	Oui
Monoarthrite aiguë	Poignet	Oui	absence de liquide		+	-	prélèvement exigü	Cutibacterium acnes	Oui
Monoarthrite aiguë	Sterno-claviculaire	Oui	absence de liquide		+	non fait	Oui	Escherichia coli	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	absence de liquide		+	non fait	Oui	Morganella morganii	Oui
Monoarthrite chronique	Epaule	Oui	absence de liquide		-	+	Oui	Mycobacterium tuberculosis	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	-	non fait	+	non fait	Oui	Pseudomonas aeruginosa	Oui
Monoarthrite aiguë	Talo-naviculaire	Oui	-	non fait	+	non fait	Oui	Staphylococcus aureus	Oui
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	absence de liquide		+	-	Non	Staphylococcus capitis	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	-	-	+	non fait	Oui	Staphylococcus caprae	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	-	+	-	+	Non	Borrelia burgdorferi	(Oui)
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	-	+	-	+	prélèvement exigü	Tropheryma whipplei	(Oui)
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	-	-	-	-	Oui	Oui	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	absence de liquide		-	-	Oui	Oui	Oui
Monoarthrite aiguë	Sterno-claviculaire	Oui	+	non fait	-	non fait	pas d'anatomopathologie	Serratia marcescens	Non
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	-	-	-	-	Oui		Non
Monoarthrite chronique	Genou	Non	-	-	-	-	Non		Non
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	-	-	-	-	prélèvement exigü		Non
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	-	non fait	-	non fait	Non		Non

Légende : - : résultat négatif (stérile ou absence de génome détecté) + résultat positif

Tableau 9. Détails des 9 cas d'arthrites microcristallines.

Présentation clinique	Articulation biopsiée	Arthrite microcristalline suspectée ?	Uricémie (µmol/L)	Liquide synovial			Biopsie synoviale		Diagnostic final	Diagnostic permis grâce à la biopsie ?
				Liquide présent ?	Microcristaux dans le liquide	Type	Matériel cristallin sur la biopsie ?	Type		
Monoarthrite aiguë	Genou	Non	434	Non			Oui	PPC	Chondrocalcinose	Oui
Polyarthrite chronique	Coude	Non	459	Non			Oui	Tophus	Goutte	Oui
Monoarthrite aiguë	Poignet	Oui	219	Non			Oui	PPC	Chondrocalcinose	Oui
Monoarthrite chronique	Genou	Non	251	Oui	Non		Oui	<i>non précisé</i>	<i>non précisé</i>	Oui
Monoarthrite aiguë	Poignet	Oui	296	Non			Oui	<i>non précisé</i>	<i>non précisé</i>	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Oui	364	Oui	Oui	UMS + PPC	Non		<i>non précisé</i>	Non
Monoarthrite chronique	Genou	Non		Oui	Oui	UMS	Non		Goutte	Non
Monoarthrite aiguë	Sterno-claviculaire	Non		Non			<i>prélèvement exigü</i>		<i>non précisé</i>	Non
Oligoarthrite aiguë	Epaule	Oui		Non			Non		<i>non précisé</i>	Non

Légende : UMS : urate monosodique, PPC : pyrophosphate de calcium.

Tableau 10. Détails des 8 cas de tumeurs synoviales.

Présentation clinique	Articulation biopsiée	Liquide présent ?	Tumeur suspectée ?	Diagnostic tumoral	Diagnostic permis grâce à la biopsie ?
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	Oui	Synovite villonodulaire	Oui
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	Non	Synovite villonodulaire	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Non	Oui	Synovite villonodulaire	Oui
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	Oui	Synovite villonodulaire	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Non	Non	Synoviosarcome	Oui
Oligoarthrite chronique	Genou	Oui	Non	Tumeur fibreuse solitaire	Oui
Monoarthrite aiguë	Genou	Non	Oui	non renseigné	Non
Monoarthrite chronique	Genou	Oui	Non	non renseigné	Non

Diagnostic final

Le diagnostic final porté par le clinicien a été précisé dans 186 cas sur les 192 biopsies. La catégorie diagnostique la plus représentée est « arthrite non classée » dans 48,4 % des diagnostics renseignés. Un diagnostic d'arthrite septique (**Tableau 8**) a été porté dans 19 cas (10,2 %), d'arthrite microcristalline (**Tableau 9**) dans 9 cas (4,8 %), de tumeur (**Tableau 10**) dans 8 cas (4,3 %). Le diagnostic d'arthrite s'intégrant dans un rhumatisme inflammatoire a été retenu dans 43 cas (23,1 %) (**Tableau 11**).

Tableau 11. Diagnostics finaux portés par le clinicien

Catégorie diagnostique	Fréquence	Pourcentage	Permis par la biopsie
Infectieux	19	10,2 %	14
Tumoral	8	4,3 %	6
Microcristallin	9	4,8 %	5
Inflammatoire	43	23,1 %	0
Non classée	90	48,4 %	0
Autres	17	9,1 %	3
Total	186	100,0 %	28

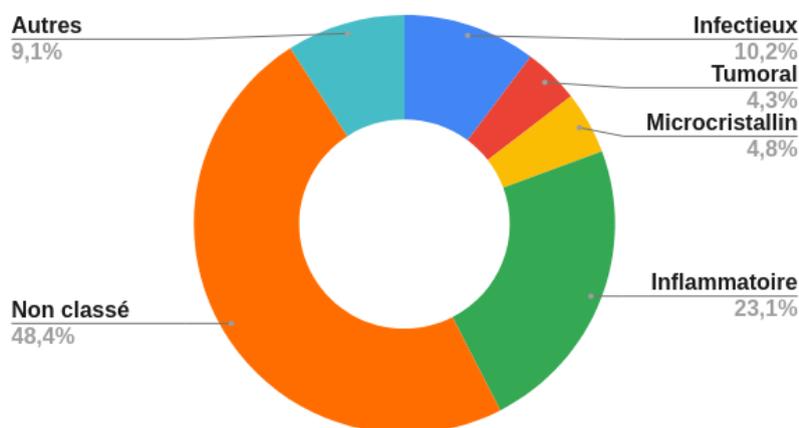


Figure 1. Répartition des diagnostics finaux portés par le clinicien. (n = 186)

Le diagnostic final n'a pas été précisé par l'opérateur dans 6 cas (3,1 %).

Diagnostiques permis par la biopsie

Dans cette cohorte de 192 patients, le diagnostic a été permis grâce à la biopsie dans 28 cas (14,6 %), c'est-à-dire en ne prenant en compte que les résultats de l'anatomopathologie et/ou sur les identifications microbiologiques en culture et/ou en PCR du tissu synovial.

Parmi les diagnostics d'arthrite septique, 73,7 % d'entre eux ont été permis par la biopsie. Le diagnostic de tumeur synoviale a été permis grâce à la biopsie dans 75,0 % des cas. Le diagnostic d'arthrite microcristalline a pu être posé dans 55,5 % des cas grâce à la présence de microcristaux sur la biopsie synoviale. Aucune élément spécifique d'un rhumatisme inflammatoire n'a été retrouvée dans la série, ainsi aucun diagnostic d'arthrite inflammatoire n'a été permis grâce aux résultats histologiques de la biopsie.

Parmi les diagnostics « autres » permis par la biopsie, il a été rapporté :

- un cas de descellement mécanique de prothèse, à l'aide d'arguments histologiques forts et l'absence de germe identifié,
- un cas d'amylose devant des dépôts colorés au rouge sirius,
- une synovite chronique péri-prothétique devant une réaction granulomateuse autour de corps étrangers prothétiques.

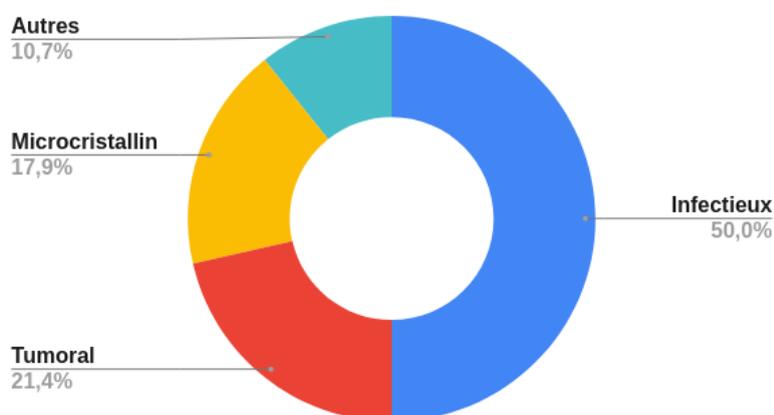


Figure 2. Répartition des diagnostics permis par la biopsie (n = 28).

Facteurs associés à la réussite

Les biopsies étaient considérées réussies lorsque l'anatomopathologie retrouvait du matériel synovial interprétable de bonne qualité.

Les biopsies n'étaient ni davantage ni moins réussies (**Tableau 12**) lorsque le patient était hospitalisé (44,7 % chez les patients en ambulatoire, et 40,3% chez les patients hospitalisés, $p = 0,55$).

Le caractère « réussi » de la biopsie n'est pas statistiquement associé à la présentation clinique initiale (monoarthrite aiguë, polyarthrite chronique, etc., avec $p = 0,426$).

Tableau 12. Facteurs cliniques et présence de matériel synovial à l'anatomopathologie

	Biopsie « réussie »	Biopsie non « réussie »	<i>p</i>
Patients biopsiés (n = 188)			
en cours d'hospitalisation	76 (83,5 %)	15 (16,4 %)	0,553
en ambulatoire	84 (86,6 %)	13 (13,4 %)	
total	160 (85,1 %)	28 (14,9 %)	
Présentation clinique (n = 186)			
Monoarthrite aiguë	34 (80,9 %)	8 (19,1 %)	0,426
Monoarthrite chronique	82 (88,2 %)	11 (11,8 %)	
Oligoarthrite aiguë	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	
Oligoarthrite chronique	23 (88,5 %)	3 (11,5 %)	
Polyarthrite aiguë	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	
Polyarthrite chronique	11 (78,6 %)	3 (21,4 %)	
Bursite aiguë	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	
Bursite chronique	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	
total	158 (85,0 %)	28 (15,0 %)	

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes de biopsies « réussies » et non « réussies » en fonction des différentes hypothèses diagnostiques préalables (**Tableau 13**).

Tableau 13. Hypothèses diagnostiques, indications et chances de succès de la biopsie

Indications		Biopsie « réussie »	Biopsie non « réussie »	p
Éliminer une arthrite septique	non	51 (31,5 %)	5 (20,0 %)	0,243
	oui	111 (68,5 %)	20 (80,0 %)	
Rechercher une tumeur synoviale	non	132 (82,5 %)	23 (85,2 %)	0,722
	oui	28 (17,5 %)	4 (14,8 %)	
Rechercher une arthrite microcristalline	non	131 (81,9 %)	24 (88,9 %)	0,364
	oui	29 (18,1 %)	3 (11,1 %)	
Rechercher une arthrite inflammatoire	non	84 (52,5 %)	16 (59,3 %)	0,536
	oui	76 (47,5 %)	11 (40,7 %)	
total		162 (86,6 %)	25 (13,4 %)	
Effectif total avec analyses anatomopathologiques = 187				

Ni l'épaisseur synoviale mesurée en échographie ni les grades des synovites en mode B et en mode Doppler n'ont été retrouvés statistiquement associés au succès de la biopsie (**Tableau 14**).

Tableau 14. Caractéristiques échographiques et présence de matériel synovial à l'anatomopathologie

Mesures échographiques		Biopsie « réussie »	Biopsie non « réussie »	p
Mode B (n = 182)	0	1 (100 %)	0 (0,0 %)	0,957
	1	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)	
	2	52 (83,9 %)	10 (16,1 %)	
	3	76 (85,4 %)	13 (14,6 %)	
total		155 (85,2 %)	27 (14,8 %)	
Mode Doppler (n = 180)	0	54 (79,4 %)	14 (20,6 %)	0,428
	1	35 (87,5 %)	5 (12,5 %)	
	2	45 (88,2 %)	6 (11,8 %)	
	3	19 (90,5 %)	2 (9,5 %)	
total		153 (85,0 %)	27 (15,0 %)	

La présence de liquide n'était pas associée à la réussite de la biopsie. Les groupes entre les biopsies « réussies » et non « réussies » n'étaient pas statistiquement différents en fonction de la taille des articulations (**Tableau 15**).

Tableau 15. Succès de la biopsie et présence de liquide, taille de l'articulation et de l'aiguille

	Biopsie « réussie »	Biopsie non « réussie »	p
Présence de liquide synovial (n=187)			
Liquide présent	90 (86,5 %)	14 (13,5 %)	0,670
Liquide absent	70 (84,3 %)	13 (15,7 %)	
total	160 (85,6 %)	27 (14,4 %)	
Articulations biopsiées (n= 188)			
Grosses articulations	110 (86,6 %)	17 (13,4 %)	0,629
Moyennes articulations	38 (84,4 %)	7 (15,6 %)	
Petites articulations	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	
Bursite	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	
total	162 (86,2 %)	26 (13,8 %)	
Taille de l'aiguille à biopsie (n = 180)			
14 gauges	41 (85,4 %)	7 (14,6 %)	0,014
16 gauges	95 (88,0 %)	13 (12,0 %)	
18 gauges	14 (82,4 %)	3 (17,6 %)	
19 gauges	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)	
total	153 (85,0 %)	27 (15,0 %)	

L'utilisation d'une aiguille à biopsie de 19 gauges était significativement associée à un taux d'échec plus élevé (42,9 % de succès contre 85,4 % avec 14G, 88,0 % avec 16G, et 82,4% avec 18G).

Aspects anatomopathologiques associés au diagnostic d'arthrite septique

La bordure synoviale (ou ligne bordante) était davantage notifiée non visualisée (ou absente) dans les cas d'arthrites septiques et ce de façon statistiquement significative ($p = 0,006$) (Tableau 16).

Tableau 16. Caractéristiques anatomopathologiques et diagnostic d'arthrite septique.

	Arthrites septiques	Autres diagnostics	p
Bordure synoviale			
Absente (n = 38/155)	8/12 (66,7 %)	30/143 (21,0 %)	
Normale (n = 41/155)	1/12 (8,3 %)	40/143 (28,0 %)	0,006
Épaissie (n = 76/155)	3/12 (25,0 %)	73/143 (51,0 %)	
Présence de fibrine (n = 92/142)	8/11 (72,7 %)	84/134 (64,1 %)	0,747
Présence d'ulcérations (n = 57/136)	8/11 (72,7 %)	49/125 (39,2 %)	0,052
Chorion			
Hypervascularisé (n = 82/128)	8/10 (80,0 %)	74/118 (62,7 %)	0,329
Infiltrat PNN (n = 73/154)	9/15 (60,0 %)	64/139 (46,0 %)	0,449
PNN > 5 % (n = 30/150)	7/14 (50,0 %)	23/136 (16,9 %)	0,009
Infiltrat lymphocytaire (n = 135/155)	10/14 (71,4 %)	125/141 (88,7 %)	0,086
Follicules lymphoïdes (n = 11/147)	1/11 (9,1 %)	10/136 (7,4 %)	0,588
Infiltrat plasmocytaire (n = 87/147)	6/13 (46,2 %)	81/134 (60,4 %)	0,588
Infiltrat macrophagique (n = 49/148)	6/13 (46,2 %)	43/135 (31,9 %)	0,461
Présence de granulomes (n = 7/158)	3/16 (18,8 %)	4/142 (2,8 %)	0,023

La présence de fibrine n'était pas statistiquement associée aux cas d'arthrites septiques. Les ulcérations étaient en revanche plus nombreuses dans les arthrites septiques (72,7 % contre 39,2 %), cependant la différence n'a pas été retrouvée statistiquement significative ($p = 0,52$).

Concernant le chorion, il n'a pas été retrouvé de différence significative en ce qui concerne la vascularisation.

Le groupe d'arthrites septiques présentait davantage au sein de leur chorion un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles à plus de 5%, et ce de façon significative ($p = 0,009$).

- Les 7 arthrites septiques pour lesquelles l'anatomopathologie indiquait un infiltrat de polynucléaires neutrophiles inférieur à 5 % concernaient : 2 infections à

Cutibacterium acnes, une infection à *Mycobacterium tuberculosis*, une infection à *Tropheryma whipplei*, une infection à *Staphylococcus capitis*, et 2 infections à germe non précisé (non permis par la biopsie).

- Les 7 arthrites septiques pour lesquelles l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles était supérieur à 5 %, concernaient : 1 infection à *Escherichia coli*, une infection à *Morganella morganii*, une infection à *Staphylococcus caprae*, une infection à *Cutibacterium acnes*, une infection à *Staphylococcus aureus*, 2 infections à germe non précisé (non permis par la biopsie).
- Une seule arthrite à germe pyogène a été retrouvée dans le groupe des arthrites septiques dont l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles est inférieur à 5%, contre 4 dans le groupe supérieur à 5%.
- Parmi les arthrites septiques à germe intra-cellulaire ou à croissance lente, 4 avait un infiltrat de polynucléaires neutrophiles inférieur à 5%, contre une seule dans le groupe supérieur à 5%.

La présence de granulomes au sein du chorion était statistiquement plus élevée en cas d'infection (18,8% parmi les arthrites septiques versus 2,8 % dans les autres diagnostics).

Ni l'infiltrat en lymphocytes, en plasmocytes ou en macrophages ni la présence de follicules lymphoïdes n'ont été retrouvés associés aux cas d'arthrites septiques.

DISCUSSION

Nous avons pu collecter un nombre plus important de biopsies synoviales que dans la plupart des séries antérieurement publiées, avec un taux de succès similaire (présence d'un tissu synovial dans 86,2 % des cas dans notre cohorte BIOPSYN, contre 80,1% et 64,2 % dans les séries rétrospectives de Najm et al., et de Coiffier et al., et contre 94%, 96% et 88% dans les séries prospectives de Marin et al., Sitt et al. et Romão et al.).^{15,16,19-21}

Il s'agit de la première démonstration, en termes de rentabilité technique, effectuée sur un large nombre de centres hospitaliers différents. La série de Just et al. a recueilli les données issues de 5 centres européens mais les biopsies étaient effectuées à visée de recherche et non dans une situation d'arthrite indifférenciée en situation de pratique clinique courante.¹⁷

Le taux de succès est très souvent défini par le fait de visualiser du tissu synovial en anatomopathologie. Lors d'une même procédure, plusieurs biopsies sont prélevées, et seule une partie de celles-ci est envoyée en anatomopathologie. Ainsi, la réussite des biopsies envoyées en laboratoire de bactériologie ne peut être pleinement évaluée. Dans notre étude, 2 procédures de biopsies synoviales ont intéressé des prélèvements considérés « exigus » pour l'histologie, mais ont néanmoins permis l'identification de germes sur le tissu synovial en bactériologie. Dans les recommandations de l'OMERACT et de l'EULAR, il y est précisé que la ligne bordante (ou bordure synoviale) doit être visualisée pour valider la qualité de la biopsie. Or, notre étude délivre des données suggérant que des ulcérations avec remplacement de la ligne bordante par des nappes fibrinoleucocytaires sont parfois impliquées en situation de synovite aiguë, fréquemment rencontrés dans les arthrites septiques. Ainsi, l'absence de ligne bordante n'est pas toujours un signe d'échec, et peut être informative.

Les recommandations⁹ étaient globalement respectées dans notre série, avec un nombre adéquat de biopsies envoyées dans les différents laboratoires. Nous pouvons cependant noter que les immunomarquages recommandés ne sont, en pratique courante, que peu réalisés. Ceci est sans doute expliqué par le fait que les colorations standards permettent l'identification du type d'infiltrat cellulaire pour un anatomopathologiste entraîné à la lecture de l'histologie synoviale. Ceci diffère souvent des conditions appliquées en recherche fondamentale ou translationnelle, où des méthodes de lecture informatisée des lames sont appliquées à l'aide d'immunomarquages spécifiques.²³

Dans notre étude, le groupe ayant reçu du MEOPA avait une durée de procédure significativement allongée, sans pour autant observer une différence significative en termes d'EVA. Cependant, nous ne pouvons pas conclure que le MEOPA n'agit pas sur la douleur du patient biopsié. Pour pouvoir étudier plus précisément la question de l'utilité du MEOPA lors d'une biopsie synoviale, une étude randomisée serait plus adaptée.

Les procédures de biopsies synoviales de notre étude, faites pour la moitié en ambulatoire, ont montré une excellente tolérance, avec peu d'effets indésirables, et aucun effet indésirable sévère. Ces données sont comparables à celles rapportées par la littérature, avec notamment 3,2 % (3 sur 93 biopsies), 0,9% (1 sur 111 biopsies) et 0,5 % (2 sur 402 biopsies) de malaises, respectivement dans les séries de Kelly et al., de Sitt et al. et de Just et al. D'exceptionnelles hémarthroses ont été rapportées : une sur 76 biopsies dans la série de Najm et al., une sur 402 biopsies sur la série de Just et al., alors que notre étude a rapporté une hémarthrose chez un patient sous AVK, et un hématome au point de ponction. Enfin aucune infection n'a été rapportée après le geste ni parmi les séries citées, ni dans notre étude.^{15-17,20}

La grille de lecture proposée au cours de l'étude BIOPSYN a été renseignée dans 32,7 % des cas. Cette standardisation a permis d'évaluer les différents paramètres histologiques à l'aide d'une lecture systématique, en demandant de préciser l'absence de certaines lésions, et de décrire l'intensité des lésions avec un score semi-quantitatif. Cette méthode incitative a essentiellement permis d'optimiser la comparabilité entre les cas, et de faciliter la saisie des informations pour permettre les analyses statistiques dans le cadre de l'étude. Une lecture centralisée des lames, une double lecture ou bien des immunomarquages avec quantification objective automatisée auraient pu s'imaginer dans le cadre d'un protocole plus rigide. Cependant, il est important de noter que le but de cette étude était avant tout de refléter la réalité du terrain, et des conclusions diagnostiques qui en découlent, dans le cadre de la pratique courante.

Notre étude retrouve les notions antérieurement admises que la présence d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles supérieur à 5%, et de granulomes, ainsi que l'absence de ligne bordante orientent davantage vers une étiologie infectieuse. Les ulcérations étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe des arthrites septiques, sans que la différence ne soit retrouvée significative. Ces constatations histologiques sont cependant loin d'être spécifiques pour retenir un diagnostic d'arthrite septique devant un tel prélèvement. En effet, même si la spécificité de déceler une arthrite septique en cas d'infiltrat supérieur à 5% est de 83% dans notre étude, la sensibilité quant à elle est à 50%. La valeur prédictive positive est de 23% avec un rapport de vraisemblance positif à 2,94. Le rapport de vraisemblance positif décrit par Coiffier et al. était de 5,2. Néanmoins, cette différence peut être expliquée par une plus grande proportion de germes pyogènes parmi les 11 cas documentés d'arthrites septiques dans la série de Coiffier et al., et que ce nombre ait été calculé seulement sur la base des arthrites aiguës.¹⁶ Le calcul dans notre cohorte prenait en compte à la fois les arthrites aiguës et chroniques, ainsi, un plus grand nombre de germes à croissance lente et/ou intra-cellulaire était représenté.

Dans notre cohorte, nous avons pu observer que les arthrites indifférenciées bilatérales par des biopsies synoviales restaient d'étiologie « non classée » dans 48,4 % des cas. Si effectivement la biopsie synoviale ne retrouvait pas d'élément d'orientation étiologique dans près de la moitié des cas, elle permettait néanmoins d'éliminer certains diagnostics, permis par la description des éléments absents sur l'histologie et l'absence d'identification microbiologique.

D'après nos résultats, près d'une biopsie sur 7 retrouve une signature étiologique spécifique permettant de poser un diagnostic, soit dans 14,6 % des cas, taux comparable à la série rétrospective de Najm et al. à 16,2 %.¹⁵ Ces biopsies ont permis de redresser des diagnostics relativement importants (synoviosarcome, tophus goutteux, amylose, arthrite de Lyme, maladie de Whipple, plusieurs cas de synovites villonodulaires...) avec un réel impact sur la prise en charge du patient au décours.

Les biopsies synoviales ont majoritairement été réalisées dans le but d'éliminer un processus infectieux dans 70,3 % des cas (135/192) dans notre cohorte, contre 77,2 % (136/176) 60,2 % des cas (50/83) et 64,9 % des cas (72/111) respectivement dans les séries de Coiffier et al., Marin et al. et Sitt et al.^{16,19,20} Ceci souligne la principale préoccupation du clinicien à vouloir écarter les diagnostics d'infection, notamment torpide, compte tenu de la majorité de présentation chronique des arthrites de la cohorte.

La principale force de cette étude est son caractère multicentrique avec la participation de 17 centres en France et en Belgique, ce qui est inédit. En effet, les pratiques de chaque centre peuvent être différentes, et cette étude nous permet d'avoir une vue d'ensemble sur cette pratique, tant sur le taux de succès, que sur l'apport diagnostique, mais également sur les données de tolérance qui nous permettent de confirmer le caractère sécuritaire de cette procédure. L'inclusion prospective sur un cahier en ligne a permis de traquer les données manquantes au maximum afin de réduire le biais de « non recueil » des cas pour lesquels la biopsie n'a pas été réussie ou bien n'aurait pas permis un diagnostic spécifique.

L'apport de la biopsie synoviale dans le raisonnement clinique global n'a pu être pleinement apprécié dans le cadre de cette étude. Si nous avons bien pu étudier les cas où la biopsie apportait une signature étiologique spécifique positive, il nous a été difficile d'apprécier les cas où la biopsie est néanmoins restée « utile » par le biais de l'absence de certaines lésions et/ou de stérilité du prélèvement. En effet, l'analyse de la biopsie reste complémentaire de l'analyse du liquide, car il existe un taux de faux négatifs dans les 2 cas, que ce soit en termes de détection des microcristaux que d'agents infectieux.^{2,3,16}

Le clinicien réunit l'ensemble des résultats cliniques et paracliniques, constituant ainsi un faisceau d'arguments pour aider à poser un diagnostic. Ainsi, les constatations anatomopathologiques et les diagnostics (eux-mêmes établis à la lumière de ces

constatations) ont été comparés statistiquement dans notre étude, au risque du raisonnement circulaire. Les associations ont pu être faussement surestimées notamment par des effets de suggestions de l'anatomopathologiste sur le clinicien, ce qui constitue la principale limite de notre étude.

Humby et al. ont démontré dans une série rétrospective de 125 cas²⁴ que la biopsie synoviale à l'aveugle était moins rentable en termes de quantité de tissu synovial que lorsqu'elle était réalisée sous guidage échographique. Lors de cette même étude, il est également démontré que les biopsies synoviales échoguidées à l'aiguille étaient aussi rentables que les biopsies réalisées sous arthroscopie, en termes de quantité de tissu synovial, dans le cas des grosses articulations. La biopsie à l'aiguille représente un avantage technique pour l'abord des petites articulations. Ainsi, l'étude de la cohorte BIOPSYN complète ces données, et permet de confirmer la pertinence de la biopsie synoviale échoguidée à l'aiguille en termes d'acceptabilité pour le patient, de tolérance, et de rentabilité, par rapport à une biopsie en arthroscopie, nécessitant un plateau technique plus lourd.

CONCLUSION

Dans la série prospective multicentrique BIOPSYN, le taux de succès de la biopsie synoviale était de 86,2 %. Un diagnostic a été permis par la biopsie dans environ un cas sur 7, en retrouvant une signature étiologique spécifique. La procédure était globalement bien tolérée avec 1,0 % d'hémarthrose ou hématome au point de ponction, 1,5% de malaises vagues et 1,5% de majoration transitoire de douleurs. Aucune infection post-biopsie n'a été rapportée dans cette série. Le taux de réussite restait le même, que le patient soit hospitalisé ou en ambulatoire, et quelle que soit la taille de l'articulation. Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles supérieur à 5%, l'absence de ligne bordante et la présence de granulome, étaient des arguments en faveur d'un processus infectieux. Nos résultats démontrent que la biopsie synoviale est pertinente devant une arthrite indifférenciée, et reste complémentaire de l'analyse du liquide synovial.

BIBLIOGRAPHIE

1. El-Gabalawy, H. S. Synovial Fluid Analyses, Synovial Biopsy, and Synovial Pathology. in *Kelley's Textbook of Rheumatology* 753-769.e4 (Elsevier, 2013). doi:10.1016/B978-1-4377-1738-9.00053-0.
2. Graf, S. W., Buchbinder, R., Zochling, J. & Whittle, S. L. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: A systematic review. *Clin. Rheumatol.* **32**, 225–232 (2013).
3. Ingegnoli, F. *et al.* The Crucial Questions on Synovial Biopsy: When, Why, Who, What, Where, and How? *Front. Med.* **8**, 705382 (2021).
4. Humby, F. *et al.* Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 761–772 (2019).
5. Kroot, E. J. A. *et al.* Diagnostic value of blind synovial biopsy in clinical practice. *Rheumatology* **45**, 192–195 (2006).
6. Van Vugt, R. M., van Dalen, A. & Bijlsma, J. W. J. Ultrasound Guided Synovial Biopsy of the Wrist. *Scand. J. Rheumatol.* **26**, 212–214 (1997).
7. Lazarou, I. *et al.* Ultrasound-guided synovial biopsy: a systematic review according to the OMERACT filter and recommendations for minimal reporting standards in clinical studies. *Rheumatology* **54**, 1867–1875 (2015).
8. Johnsson, H. & Najm, A. Synovial biopsies in clinical practice and research: current developments and perspectives. *Clin. Rheumatol.* **40**, 2593–2600 (2021).
9. on behalf of EULAR Synovitis Study Group and OMERACT Synovial Tissue Special Interest Group *et al.* Standardisation of synovial biopsy analyses in rheumatic diseases: a consensus of the EULAR Synovitis and OMERACT Synovial Tissue Biopsy Groups. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 265 (2018).
10. Krenn, V. *et al.* Grading of Chronic Synovitis — A Histopathological Grading System for Molecular and Diagnostic Pathology. *Pathol. - Res. Pract.* **198**, 317–325 (2002).
11. Krenn, V. *et al.* Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* **49**, 358–364 (2006).
12. Najm, A. *et al.* IMSYC immunologic synovitis score: A new score for synovial membrane characterization in inflammatory and non-inflammatory arthritis. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **86**, 77–81 (2019).
13. Della Beffa, C. *et al.* The Relative Composition of the Inflammatory Infiltrate as an Additional Tool for Synovial Tissue Classification. *PLoS ONE* **8**, e72494 (2013).

14. Morawietz, L. *et al.* Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* **54**, 847–853 (2009).
15. Najm, A. *et al.* Success Rate and Utility of Ultrasound-guided Synovial Biopsies in Clinical Practice. *J. Rheumatol.* **43**, 2113–2119 (2016).
16. Coiffier, G. *et al.* Ultrasound-guided synovial biopsy improves diagnosis of septic arthritis in acute arthritis without enough analyzable synovial fluid: a retrospective analysis of 176 arthritis from a French rheumatology department. *Clin. Rheumatol.* **37**, 2241–2249 (2018).
17. Just, S. A. *et al.* Patient-reported outcomes and safety in patients undergoing synovial biopsy: comparison of ultrasound-guided needle biopsy, ultrasound-guided portal and forceps and arthroscopic-guided synovial biopsy techniques in five centres across Europe. *RMD Open* **4**, e000799 (2018).
18. Kelly, S. *et al.* Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 611–617 (2015).
19. Marin, F. *et al.* Technique et évaluation du guidage échographique pour la réalisation de biopsies synoviales. *J. Radiol.* **87**, 561–565 (2006).
20. Sitt, J. C. M. *et al.* Ultrasound-guided synovial Tru-cut biopsy: indications, technique, and outcome in 111 cases. *Eur. Radiol.* **27**, 2002–2010 (2017).
21. Romão, V. C. *et al.* Efficacy, Safety, and Sample Quality of Ultrasound-Guided Synovial Needle Biopsy in Clinical Practice and Research: A Prospective Observational Study. *Arthritis Care Res.* **72**, 1497–1505 (2020).
22. van der Heijden, I. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. *6* (1999).
23. Krenn, V. *et al.* 15 years of the histopathological synovitis score, further development and review: A diagnostic score for rheumatology and orthopaedics. *Pathol. - Res. Pract.* **213**, 874–881 (2017).
24. Humby, F. *et al.* A Multicenter Retrospective Analysis Evaluating Performance of Synovial Biopsy Techniques in Patients With Inflammatory Arthritis: Arthroscopic Versus Ultrasound-Guided Versus Blind Needle Biopsy. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 702–710 (2018).

ANNEXES

Annexe 1. Cahier d'observation utilisé dans le protocole BIOPSYN.

Annexe 2. Grille de lecture anatomopathologique proposée dans le cadre du protocole

Annexe 3. Exemples de cas cliniques tirés de la cohorte.

NOM : HERMAN

PRÉNOM : Julien

Titre de Thèse : RENTABILITÉ ET APPORT DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE SYNOVIALE ÉCHO-GUIDÉE DEVANT UNE ARTHRITE INDIFFÉRENCIÉE : ANALYSE DESCRIPTIVE MULTICENTRIQUE DE 192 BIOPSIES SYNOVIALES

RÉSUMÉ

La biopsie synoviale est une méthode permettant de recueillir du matériel synovial dans le but d'aider le clinicien à poser un diagnostic devant une arthrite indifférenciée. La cohorte BIOPSYN a permis de recueillir de façon prospective les données de 192 biopsies synoviales échoguidées à l'aiguille. Le taux de succès de la biopsie synoviale était de 86,2 %. Un diagnostic a été permis par la biopsie dans environ un cas sur 7, en retrouvant une signature étiologique spécifique. La procédure était globalement bien tolérée. Le taux de réussite restait le même, que le patient soit hospitalisé ou en ambulatoire, et quelle que soit la taille de l'articulation. Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles supérieur à 5%, l'absence de ligne bordante et la présence de granulome, étaient des arguments en faveur d'un processus infectieux. Nos résultats démontrent que la biopsie synoviale est pertinente devant une arthrite indifférenciée, et reste complémentaire de l'analyse du liquide synovial.

MOTS-CLÉS

BIOPSIE, SYNOVIALE, ÉCHOGRAPHIE, ARTHRITE, RENTABILITÉ, TOLÉRANCE, ANATOMOPATHOLOGIE