



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Evaluation des performances diagnostiques de la ponction
ganglionnaire transbronchique sous repérage échographique
dans la sarcoïdose : à propos de 122 cas.***

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2017 à 16h

A la Faculté de Médecine

Par Vincent DURAND

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Wallaert Benoit

Assesseurs :

Madame le Professeur Copin Marie Christine

Monsieur le Professeur Cortot Alexis

Monsieur le Docteur Le Rouzic Olivier

Monsieur le Docteur Fournier Clément

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Fournier Clément

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
La sarcoïdose	2
Anatomopathologie :	7
Echo-endoscopie bronchique (EBUS PTBA)	9
Matériels et Méthode	12
Résultats.....	14
Echantillon étudié :	14
Données descriptives de l'écho endoscopie bronchique	19
Mesure de la validité intrinsèque	21
Discussion	24
Conclusion.....	36
Bibliographie	37

Résumé

Contexte : La sarcoïdose est une maladie systémique fréquente, potentiellement grave dont le diagnostic associe un tableau clinico-radiologique compatible et une preuve anatomopathologique. L'atteinte thoracique est l'atteinte la plus fréquente, pourtant la sensibilité des biopsies bronchiques et transbronchiques est moyenne de l'ordre de 60%. La ponction ganglionnaire transbronchique échoguidée (EBUS PTBA) a permis d'améliorer la performance diagnostique et de diminuer le recours à la médiastinoscopie.

Méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective entre septembre 2009 et décembre 2016 évaluant la sensibilité et la spécificité de la ponction ganglionnaire transbronchique à l'aiguille échoguidée chez 122 patients sélectionnés sur la base d'un tableau clinico-radiologique compatible avec une sarcoïdose et une atteinte médiastinale.

Résultats : 120 patients présentent une sarcoïdose, 116 prouvées sur le plan histologique et 4 seulement sur l'aspect clinico-radiologique seul mais dont l'histoire ultérieure n'a pas remis en cause le diagnostic. Un patient présente des ganglions anthracosiques et 1 patient une silicose. L'écho-endoscopie a permis de faire le diagnostic anatomopathologique de 103 sarcoïdoses. Les autres diagnostics histologiques ont été réalisés par médiastinoscopie (6), biopsies bronchiques (4), Biopsie de glandes salivaires accessoires (1), biopsie pulmonaire chirurgicale (1) et biopsies transbronchiques (1). La sensibilité de l'écho-endoscopie est de 86% pour une spécificité de 100%. La rentabilité diagnostique de l'EBUS PTBA est également de 86% (105/122). Chez les 64 patients présentant un stade 1, la sensibilité est évaluée à 90%. Chez les 58 patients présentant un stade 2, elle est à 81%. Avant ou en même temps que la bronchoscopie souple, tout stade radiographique, la sensibilité est de 90% (51 patients) contre 83% après biopsies étagées et/ou biopsies transbronchiques négatives (71 patients). Dans le sous-groupe de 40 patients où la bronchoscopie souple est réalisée en même temps que l'EBUS PTBA, la sensibilité des biopsies bronchiques (BB) et/ou transbronchiques (BTB) est de 48% et passe à 95% pour le couple EBUS PTBA – BB/BTB.

Conclusion : L'EBUS PTBA permet une bonne rentabilité diagnostique quel que soit le stade radiographique de sarcoïdose avec un profil de tolérance acceptable. Elle doit être proposée avant la médiastinoscopie. Sa place en première ligne ou en seconde ligne nécessite d'autres études de faisabilité.

Introduction

La ponction transbronchique à l'aiguille après repérage échographique linéaire (EBUS-PTBA) est devenue incontournable en Pneumologie.

Cette technique permet le diagnostic et le staging des cancers bronchopulmonaires, le diagnostic de métastases médiastinales de cancers extra-thoraciques, mais aussi le diagnostic de pathologies non cancéreuses telle que la tuberculose.

Dans la sarcoïdose, l'EBUS PTBA vient souvent en seconde intention pour obtenir une preuve histologique.

La sarcoïdose

La sarcoïdose, ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, est une maladie granulomateuse systémique d'étiologie inconnue dont l'atteinte médiastino-pulmonaire est la manifestation la plus fréquente. Son incidence en Europe est estimée entre 4 et 10 pour 100 000 habitants/an. On note une légère prédominance féminine (sex ratio 1,2 à 1,5). L'âge de survenue classiquement est entre 25 et 45 ans (1).

L'examen clinique est souvent aspécifique avec présence d'une toux, d'une douleur thoracique, d'arthralgies ou d'une altération de l'état général pouvant faire évoquer de nombreux autres diagnostics. La recherche d'atteintes extra-respiratoires, que ce soit dans l'histoire médicale du patient (antécédents d'uvéites) ou à l'examen physique (par exemple, présence de sarcoïdes cutanés)

peut orienter le diagnostic. Les atteintes extra respiratoires (1), par ordre de fréquence, sont détaillées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Fréquence des différentes atteintes extra médiastino-pulmonaires :

Ganglionnaire :	70 à 80%	Exocrine :	5-10%
Articulaire :	50%	Hypercalcémie :	10%
Cutanée :	25 à 35%	ORL :	1-5%
Hépatosplénique :	25%	Rénale :	<2,5%
Oculaire :	10-25%	Digestive :	<1%
Osseuse :	5-15%	Génito urinaire :	exceptionnelle
Système nerveux :	5-15%	Endocrinienne :	exceptionnelle
Cardiaque :	5-15%	Hématologique :	exceptionnelle

Tableau repris avec la permission de l'auteur (1).

Seul le syndrome de Löfgren est considéré comme pathognomonique d'une sarcoïdose et ne justifie pas d'examen complémentaire notamment pas de preuve histologique (2). Il associe un érythème noueux, des arthralgies ou arthrites, des adénopathies hilaires bilatérales et une anergie tuberculique. Le pronostic est excellent avec une guérison sans séquelle dans la majorité des cas (3).

A l'inverse les adénopathies médiastinales présentent des difficultés diagnostiques puisqu'elles peuvent être des adénopathies réactionnelles bénignes, l'expression endothoracique d'un lymphome, une tuberculose ganglionnaire ou des métastases ganglionnaire d'un cancer soit bronchique soit extra-thoracique. Les adénopathies dans la sarcoïdose sont classiquement hilaires et médiastinales bilatérales, symétriques et non compressives. La localisation hilare est la plus fréquente (> 90% des patients) suivie de la position

latéro trachéale droite puis sous carénaire. Ces localisations peuvent être associées chez un même patient.

La radiographie de thorax permet de classer la sarcoïdose pulmonaire en 5 stades (4) :

- Stade 0 : Radiographie de thorax normale (forme extra thoracique).
- Stade 1 : Elargissement de la silhouette médiastinale.
- Stade 2 : Atteintes parenchymateuse et ganglionnaire associées.
- Stade 3 : Atteinte parenchymateuse infiltrative diffuse sans adénopathies.
- Stade 4 : Fibrose pulmonaire.

L'intérêt de la classification réside dans le continuum entre les différents stades et le pourcentage dégressif de rémission spontanée selon le stade : 80% de guérison sans séquelle si stade 1 dans les 2 ans ou 15% de passage en stade 2 ou 5% de chronicisation contre 50 à 60% de guérison si stade 2 (1).

Le diagnostic de Sarcoïdose est donc important pour deux raisons : s'assurer que les adénopathies médiastinales ne sont pas en rapport avec une autre cause nécessitant un traitement spécifique, souvent sans délais (lymphome, tuberculose, néoplasie) et proposer un traitement adapté dans le cadre d'une sarcoïdose s'il existe un retentissement fonctionnel.

Ce diagnostic repose actuellement sur l'association d'un tableau clinico-radiologique compatible et d'une preuve anatomopathologique (5).

Comme la sarcoïdose est une maladie systémique, la preuve histologique doit être apportée par l'examen le moins invasif : en premier lieu, biopsie de peau si présence de nodules sarcoïdes ou exérèse d'adénopathies palpables. Bien que la spécificité soit proche de 100%, la présence de sarcoïdes est rare, estimée entre 15 et 25% des cas. La réalisation d'une biopsie de glandes salivaires

accessoires permet également de réaliser le diagnostic dans 20 à 30% des cas, avec peu d'effets indésirables (6) Dans les autres cas, l'atteinte médiastino-pulmonaire étant la plus fréquente, la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) et biopsies étagées d'éperons reste l'examen de première intention. Pourtant la rentabilité diagnostique n'est pas optimale (environ 60%) et varie en fonction des stades : plus faible en cas de stade 1 par rapport aux stades 2 et 3.

La réalisation de biopsies transbronchiques (BTB), longtemps considérée comme la méthode de choix pour l'obtention d'une confirmation histologique n'a de rentabilité que de l'ordre de 60-70% avec meilleurs résultats si stade 2 à 4. Gilman et Al (7) ont montré la nécessité de 4 biopsies transbronchiques pour obtenir une valeur prédictive positive supérieure à 90% dans les stades 2 et 3 au prix d'effets indésirables à type de saignements et pneumothorax de fréquence non négligeable. Roethe et Al (8) ont, quant à eux, montré chez 10 patients présentant des sarcoïdoses de stade 1 la nécessité de 10 biopsies transbronchiques (5 lobaires supérieures, 5 lobaires inférieures) pour porter le diagnostic histologique.

Il a également été proposé la réalisation d'un LBA pour mettre en évidence une hyperlymphocytose avec rapport CD4/CD8 supérieur à 3,5 fortement spécifique de sarcoïdose afin de s'affranchir d'une preuve histologique. Cependant, Costabel et Al (9) ont montré que bien qu'il soit retrouvé 90% de lymphocytose dans le LBA au moment du diagnostic tout stade confondu, le rapport CD4/CD8 > 3,5 n'a une sensibilité que de l'ordre de 53 à 59%, insuffisante pour s'affranchir de l'obtention d'une analyse histologique complémentaire.

Pour les patients présentant des adénopathies médiastinales isolées, dont l'enjeu diagnostique est différent de celui de l'atteinte parenchymateuse, dès 1985 sont présentés les premiers résultats de ponctions ganglionnaires transbronchiques à l'aiguille « à l'aveugle » (PTBA). Le but est d'aller prélever directement des adénopathies au contact des voies aériennes. Trisolini et al (10), en 2004, ont montré dans une étude rétrospective chez 32 patients présentant une sarcoïdose de stade 1 ou 2 une sensibilité d'environ 65% des ponctions ganglionnaires transbronchiques à l'aiguille à l'aveugle (stade 1 : 82.3 % ; stade 2 : 46.6%) et 62.5% pour les biopsies transbronchiques (stade 1 : 52.9% ; stade 2 : 73.3%). La combinaison des deux donnait une sensibilité de 93,7%. La limite de la ponction ganglionnaire transbronchique « à l'aveugle » réside principalement dans la nécessité d'un opérateur entraîné puisque les ganglions sont ponctionnés en fonction de repères intrabronchiques, au risque de ponctionner à côté (vaisseaux).

Cette difficulté s'est affranchie avec l'arrivée de la ponction transbronchique à l'aiguille échoguidée (EBUS PTBA) par échoendoscopie bronchique dans le début des années 2000.

Anatomopathologie :

L'histologie repose sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséuse. Cela correspond à l'association de cellules épithélioïdes mêlées à des cellules géantes ou de type cellules de Langhans et des lymphocytes prédominant en périphérie des granulomes. Il s'y associe une réaction fibroblastique en couronne. Il n'y a pas de nécrose caséuse centrale. Le diagnostic différentiel principal devant la présence de granulomes est la tuberculose. Plusieurs éléments cytologiques doivent faire penser à une tuberculose : la présence de bacilles acido-alcool-résistants, une nécrose acellulaire, la présence de polynucléaires neutrophiles (11).

Lors d'une EBUS PTBA, deux types de prélèvement peuvent être réalisés : un prélèvement cytologique et une microbiopsie. Ce second prélèvement n'est pas systématique, il dépend de la présence d'une « micro-carotte » histologique dans l'aiguille.

Le prélèvement cytologique peut être préparé de deux façons :

L'étalement sur lame cytologique permet d'étaler puis fixer directement le contenu ganglionnaire aspiré afin de réaliser des colorations MGG ou Papanicolaou.

La seconde méthode (plus largement utilisée) est la cytologie en couche mince « thin prep » : les prélèvements d'un même ganglion sont purgés à l'air dans un flacon *contenant un* milieu de transport puis centrifugés et fixés pour ensuite produire une lame.

En complément d'un prélèvement cytologique, il est possible de réaliser des microbiopsies à partir des microfragments réalisés lors du passage de l'aiguille

dans le cadre d'un étalement sur lame. Dans le cadre d'une cytologie en couche mince, le culot de centrifugation est fixé dans le formol puis inclus en paraffine.

Plusieurs études (12) ont évalué l'apport de l'analyse rapide des prélèvements cytologiques (Rapid On-Site Evaluation) afin de s'assurer de la localisation ganglionnaire de la ponction, d'évaluer la nécessité de ponctionner d'autres aires ou de réaliser d'autres biopsies. Dans ce cadre-là une coloration de type Romanowsky est proposée plutôt qu'une coloration Papanicolaou car plus rapide. Cette technique, beaucoup utilisée dans les premières études, n'a pas montré une meilleure sensibilité ou spécificité. Sa place, à l'heure actuelle, reste controversée.

La présence, en cytologie, d'arguments évocateurs d'une sarcoïdose doit toujours être associée à un tableau clinique et radiologique compatible pour poser le diagnostic. Plusieurs études ont mis en évidence la présence de granulomes dans d'autres pathologies notamment infectieuses et tumorales.

Devant ces nouvelles données, il est admis que la présence de la moindre atypie cytologique ou histologique doit faire rechercher un diagnostic différentiel et que le diagnostic final de sarcoïdose ne peut se faire que sur l'examen cytologique ou histologique mais sur l'association d'un tableau clinico-radiologique et anatomopathologique évocateur.

Echo-endoscopie bronchique (EBUS PTBA)

Les premières publications sur la ponction transbronchique à l'aiguille échoguidée (EBUS PTBA) ont été réalisées en 2001 dans le staging ganglionnaire des adénopathies médiastinales avec enjeux de proposer une chirurgie curative d'un cancer bronchique localisé ou une chimiothérapie anti cancéreuse dans le cadre d'un envahissement ganglionnaire. La méthode de ponction transbronchique à l'aiguille (PTBA) existait depuis plus de 50 ans mais son utilisation était très limitée par la nécessité d'un opérateur entraîné afin d'obtenir des résultats concluants. L'ajout d'une sonde d'échographie pour le repérage en temps réel des ganglions à ponctionner a permis d'obtenir un nombre de prélèvements ganglionnaires exploitables plus important pour des opérateurs moins d'expérimentés et moins d'effets indésirables (hémoptysie sur ponction vasculaire par exemple). Dans le cadre de la sarcoïdose, où les adénopathies sont majoritairement situées en position hilaires bilatérales, sous carénares ou latéro trachéales, l'EBUS PTBA est l'examen de choix : l'ensemble de ces localisations classiquement atteintes est accessible (aires accessibles en EBUS : aires 2 bilatérales, aires 4 bilatérales, aire 7, aires 10 bilatérales, aires 11 bilatérales, aires 12 bilatérales, et aire 3p).

Les champs d'application de l'écho endoscopie bronchique sont vastes : le diagnostic anatomopathologique ou microbiologique d'adénopathies ou de masses médiastinales et hilaires, l'exploration de masse périphérique via la réalisation de prélèvements distaux après repérage par minisonde radiale. Ces techniques mini-invasives ont pour objectif de limiter le recours à des techniques

plus contraignantes, entraînant plus d'effets indésirables et/ou plus coûteuses (ponction sous scanner, prise en charge chirurgicale, médiastinoscopie)

Le principe de l'EBUS PTBA repose sur la présence d'une sonde d'échographie linéaire, sur l'extrémité antérieure d'un bronchoscope souple, au centre d'un ballonnet pouvant être gonflé à l'eau. Ce ballonnet permet de faire l'interface entre la sonde d'échographie et la paroi afin de permettre le passage des ultrasons et d'obtenir une image des structures adjacentes aux bronches. Il y a également un vidéoscope et un canal opérateur permettant l'aspiration endoluminale et le passage d'une aiguille à ponction (13). Classiquement est utilisée une aiguille de 22 gauges, soit environ 0,64mm de diamètre. Le canal opérateur est orienté à 30° en sortie permettant la visualisation de l'aiguille par l'échographie afin de s'assurer, par contrôle échographique, de la structure ponctionnée et de la profondeur de la ponction.

Un mode doppler énergie ou couleur est disponible, il est également possible de réaliser de l'élastographie.

L'examen peut être réalisé sous anesthésie locale et sédation légère, ou sous anesthésie générale, en ambulatoire. Le patient est allongé sur le dos, l'opérateur étant placé au niveau de la tête en position de « bronchoscopie rigide » permettant un passage buccal de l'appareil.

Dans le cadre de la sarcoïdose, depuis 2007, de nombreuses études ont comparé la rentabilité de l'EBUS PTBA à celle de la PTBA à l'aveugle, aux biopsies transbronchiques et aux biopsies étagées. Plusieurs études ont même associé les différentes techniques afin d'optimiser la rentabilité diagnostique. Au

moins trois revues de la littérature (9,14,15) en 2010, 2012 et mars 2016 ont montré les résultats suivants :

L'EBUS PTBA seule a une rentabilité diagnostique de l'ordre de 78,2% [75,6-80,4] chez 1126 patients. Les limites et biais sont nombreux (différents critères d'inclusions, différents stades de sarcoïdose, différents techniques d'anatomopathologie utilisées) mais toutes les études s'accordent sur l'apport de l'EBUS PTBA au diagnostic de sarcoïdose par rapport aux techniques traditionnelles (prélèvements par bronchoscopie souple).

Dans cette étude, nous proposons d'évaluer la rentabilité diagnostique, la sensibilité et la spécificité de l'EBUS-PTBA dans la sarcoïdose avec atteinte médiastinale, chez une population sélectionnée sur un aspect clinico-radiologique évocateur afin d'en définir la place dans la stratégie diagnostique. Elle permettra également de comparer ces valeurs à celles de la littérature.

Matériels et Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique (réalisée dans le service d'endoscopie respiratoire, CHRU Lille) incluant des patients entre le 12 septembre 2009 et le 31 décembre 2016 présentant un tableau clinique et radiologique compatible avec une sarcoïdose, avec atteinte médiastinale, chez qui a été réalisé au moins une ponction ganglionnaire transbronchique sous repérage échographique. Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

Ont été recueillis pour chaque patient, les données anthropomorphiques (à savoir l'âge et le sexe), les symptômes cliniques sur lesquels a été évoquée une sarcoïdose (toux, altération de l'état général, dyspnée, arthralgie, douleurs, anomalies cutanées, neuropathie...), le stade scannographique, les différents examens réalisés (LBA, biopsies d'éperons, biopsies de glandes salivaires accessoires), le résultat de l'examen direct et de la culture des examens mycobactériologiques réalisés sur ponction d'adénopathie, liquide de lavage alvéolaire ou prélèvement trachéal.

Les EBUS-PTBA ont toutes été réalisées sous anesthésie locale avec sédation légère intra-veineuse par midazolam (sédation vigile) dans le service d'endoscopie bronchique ou sous anesthésie générale avec intubation oro-trachéale ou masque laryngé en salle de bloc opératoire. Ces examens ont été fait avec un écho-endoscope linéaire (Marque Olympus®BF-UC 160F et Olympus®BF-UC 180F) avec des processeurs échographiques dédiés (Olympus®EU-ME1 et 2 PREMIER PLUS). Les prélèvements ganglionnaires s'effectuaient à l'aide d'une aiguille de 22 Gauge (Olympus®Vizishot NA-201SX-4022) puis purgés à l'air dans un flacon de transport par ganglion pour être

acheminés en laboratoire d'anatomopathologie. Chaque prélèvement était ensuite étudié selon la technique de la cytologie en couche mince ThinPrep® (Hologic®). Pour chaque patient, nous avons recueilli la localisation des ganglions ponctionnés, le nombre de ponctions par ganglion et la tolérance de l'examen. Les données sur la place de l'écho-endoscopie bronchique dans la démarche diagnostique ainsi que le ou les examens permettant de faire le diagnostic ont pu être retrouvés.

Le diagnostic de sarcoïdose était posé devant un tableau clinique et radiologique compatible associé à la présence de granulomes sur les prélèvements. Dans certains cas, en l'absence de preuve anatomopathologique et du fait d'un suivi supérieur à 6 mois, le diagnostic de sarcoïdose a pu être retenu devant l'absence d'élément nouveau remettant en question le diagnostic.

L'objectif principal de cette étude est de redéfinir la sensibilité et la spécificité de l'EBUS-PTBA dans un échantillon de patient présentant un tableau compatible avec une sarcoïdose. Les objectifs secondaires sont d'en connaître sa valeur prédictive positive et négative, de comparer l'EBUS PTBA aux procédures conventionnelles, rechercher si une localisation ganglionnaire précise est plus à risque d'apporter le diagnostic histologique, d'apprécier la performance diagnostique globale de l'EBUS PTBA, d'évaluer sa place en première ligne ou en seconde ligne et d'évaluer sa tolérance sur une large cohorte rétrospective. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'un test de Khi2 avec un risque de première espèce à 0,05.

Résultats

Echantillon étudié :

Cent vingt et deux patients ont été inclus rétrospectivement entre septembre 2009 et décembre 2016. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 46 ans. La cohorte est composée de 74 hommes (60%) et 48 femmes (40%). Sur le plan clinique, 27 patients (22%) étaient asymptomatiques avec une découverte fortuite radiographique ou scannographique dans le cadre d'autres pathologies. Parmi ces patients asymptomatiques, 19 (70%) présentent un stade 1 scannographique et 8 (30%) présentent un stade 2. Pour les autres patients, les principaux symptômes faisant suspecter le diagnostic sont une dyspnée chez 39 patients (32%), une toux dans 39 cas (32%), une altération de l'état général avec au premier plan une asthénie pour 23 (19%) patients. Les arthralgies sont présentes chez 20% de l'effectif soit 24 patients. D'autres symptômes extra pulmonaires, plus rares, ont conduit à la réalisation d'une écho-endoscopie : 5 neurosarcoïdoses, 4 atteintes oculaires, 2 atteintes rénales, 1 atteinte parotidienne bilatérale, 1 gêne laryngée, 1 arythmie cardiaque. (Tableau 2)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et scannographiques des 122 patients :

Paramètres	Résultats
Age au diagnostic, moyenne \pm écart type, en années	46 \pm 12
Sexe masculin, n (%)	74 (61%)
Clinique	
Asymptomatique, n (%)	27 (22%)
Altération de l'état général, n (%)	23 (19%)
Dyspnée, n (%)	39 (32%)
Toux, n (%)	39 (32%)
Douleur thoracique, n (%)	8 (7%)
Arthralgies, n (%)	24 (20%)
Erythème noueux, n (%)	11 (9%)
Sarcoïdes, n (%)	2 (2%)
Syndrome de Löfgren, n (%)	6 (5%)
Autres (atteintes cardiaques, ophtalmologiques, rénales, parotidiennes et laryngées)	14 (11%)
Imagerie	
Stade 1, n (%)	64 (52.5%)
Stade 2, n (%)	55 (45%)
Stade 4, n (%)	3 (2.5%)
Hyperfixation ganglionnaire en TEP, n (%)	44 (37%)
Ganglions non hyperfixant en TEP, n (%)	4 (3%)
Statut en TEP inconnu ou TEP non réalisée, n (%)	71 (59%)

TEP : Tomographie par émission de positons.
Les symptômes cliniques peuvent s'associer.

En comparant sur le sexe, il est observé dans cette cohorte, un âge moyen comparable, à savoir 48 ans en moyenne chez les femmes pour 45 ans chez les hommes. La distribution est identique avec un écart-type à 12 ans chez les femmes, 11 ans chez les hommes.

Sur le plan symptomatique, les hommes présentent plus d'altération d'état général (16 ; 22%) que les femmes (7 ; 15%) et plus de plaintes d'une toux chronique (25 ; 34% contre 14 ; 29%). Les femmes consultent plus pour une dyspnée (18 ; 38%) contre 21 (28%) hommes. A noter également, 5 syndromes de Löfgren chez les femmes pour 1 syndrome chez les hommes. Ces faibles effectifs, bien qu'insuffisants pour conclure, sont en rapport avec le sex-ratio retrouvé dans la littérature dédiée au sujet(3) (Tableau 3).

Tableau 3 : Présentation clinique et scannographique en fonction du sexe.

Paramètres	Résultats	
	Hommes	Femmes
Age au diagnostic, moyenne \pm écart type, en années	45 \pm 11	48 \pm 12
Clinique		
Asymptomatique, n (%)	19 (26%)	8 (17%)
Altération de l'état général, n (%)	16 (22%)	7 (15%)
Dyspnée, n (%)	21 (28%)	18 (38%)
Toux, n (%)	25 (34%)	14 (29%)
Douleur thoracique, n (%)	6 (8%)	2 (4%)
Arthralgies, n (%)	12 (16%)	12 (25%)
Erythème noueux, n (%)	4 (5%)	7 (15%)

Sarcoïdes, n (%)	0 (0%)	2 (4%)
Syndrome de Löfgren, n (%)	1 (1%)	5 (10%)
Autres (atteintes cardiaques, ophtalmologiques, rénales, parotidiennes et laryngées)	8 (11%)	6 (13%)
Imagerie		
Stade 1, n (%)	37 (50%)	27 (56%)
Stade 2, n (%)	36 (49%)	19 (40%)
Stade 4, n (%)	1 (1%)	2 (4%)

Sur le plan radiologique, cette cohorte présente 64 (52,5%) stade 1, 55 (45%) stade 2 et 3 (2,5%) stade 4. Bien que la tomographie par émission de positon (TEP) ne soit pas réalisée systématiquement (48 examens réalisés retrouvés), on note un hypermétabolisme chez 44 patients (91% des patients ayant réalisé une TEP) pour 4 sans hypermétabolisme (9% des TEP) (Tableau 2).

Si l'on s'intéresse aux différents symptômes en fonction du stade radiographique, on peut mettre en évidence une prédominance de patients asymptomatiques présentant un stade 1 alors que la majorité des patients de stade 2 ou 4 sont symptomatiques sur le plan respiratoire (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques en fonction du stade scannographique :

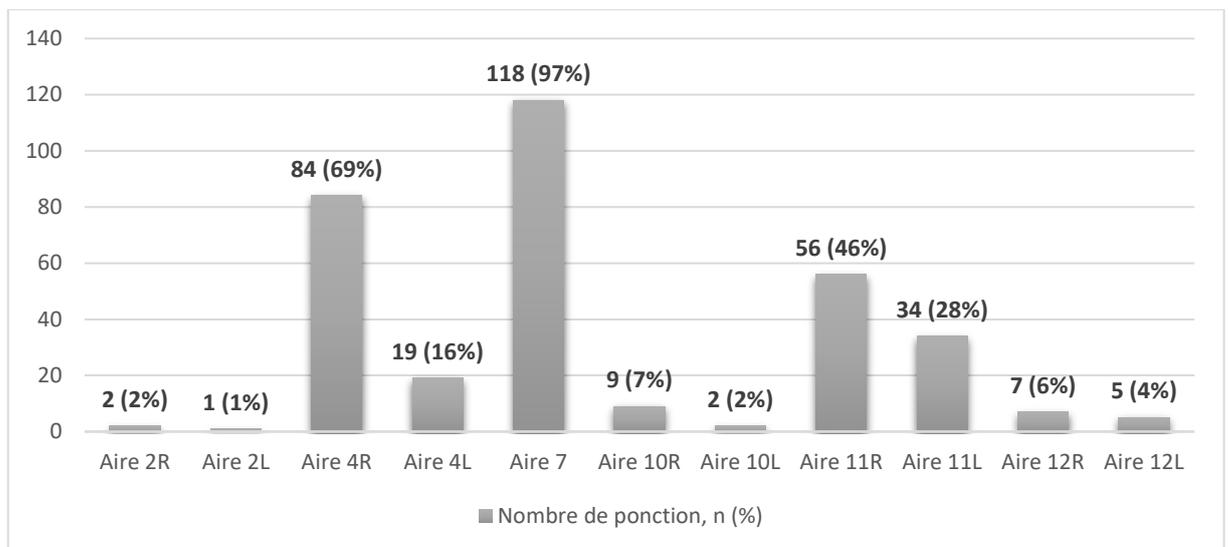
Paramètres cliniques	Résultats	
	Stade 1	Stade 2 et 4
Asymptomatique, n (%)	19 (30%)	8 (14%)
Altération de l'état général, n (%)	7 (11%)	16 (28%)
Dyspnée, n (%)	10 (16%)	29 (50%)
Toux, n (%)	15 (23%)	24 (41%)
Douleur thoracique, n (%)	5 (8%)	3 (5%)
Arthralgies, n (%)	12 (19%)	12 (21%)
Erythème noueux, n (%)	6 (9%)	5 (9%)
Sarcoïdes, n (%)	1 (2%)	1 (2%)
Syndrome de Löfgren, n (%)	3 (5%)	3 (5%)
Autres (atteintes cardiaques, ophtalmologiques, rénales, parotidiennes et laryngées)	10 (16%)	3 (5%)

Quatre-vingt patients ont au moins une recherche de mycobactéries négative à l'examen direct et en culture à 6 semaines, la majorité sur tissu ganglionnaire, les autres sur prélèvement trachéal au cours de la fibroscopie. Les 42 autres patients ont, soit dans le cadre du suivi (38 patients), soit une présentation clinique (4 patients), non en faveur d'une infection tuberculeuse ou à mycobactéries.

Données descriptives de l'écho endoscopie bronchique

En moyenne, 2,6 ganglions ont été ponctionnés par patient. Le nombre de ponctions par ganglions est de 2,9. L'aire 7 (sous carénaire) est l'aire la plus ponctionnée (118 ; 97%) suivi de l'aire 4R (paratrachéale droit) (84 ; 69%) puis des aires 11R et 11L (56 ; 46% et 34 ; 28% respectivement) (Figure 1).

Figure 1 : Nombre de ponctions par aires ganglionnaires :



Cinquante-deux, soit 43% des examens, ont été réalisés sous anesthésie générale.

Cinquante et une (42%) écho-endoscopies ont été réalisées en 1^{ière} intention. Chez ces patients, des biopsies étagées d'éperons ont été réalisées dans 40 cas (78% des examens réalisés en 1^{ière} intention).

Une étude initiale en 2007 avait montré que la rentabilité diagnostique augmentait jusqu'à 4-5 ponctions par ganglions pour ensuite plafonner autour de 80% (16). Dans notre étude, en comparant le groupe de patients où au moins un ganglion est ponctionné 4 fois (51 patients) au groupe composé des autres patients (où aucun ganglion n'est ponctionné 4 fois ou plus) (71 patients), nous n'observons pas ce constat : sensibilité à 80% contre 87% ($p = 0,3$).

Dans cette série de 122 écho-endoscopies, il a été relevé 19 complications (16%) d'évolution rapidement favorable (après le geste ou dans les heures qui ont suivies) : il s'agit principalement d'exacerbations de toux (7 ; 6%), 4 (3%) hémoptysies de faible abondance, 4 (3%) désaturations indiquant la mise en place d'une oxygénothérapie, 3 (2%) épisodes nauséux et 1 (1%) régurgitation en début d'examen, examen poursuivi par ailleurs. La principale différence entre les deux procédures sur le plan des effets indésirables est l'absence de toux lorsque l'examen est réalisé sous anesthésie générale.

Mesure de la validité intrinsèque

L'écho endoscopie bronchique a permis d'apporter 103 diagnostics histologiques de sarcoïdose. Les 19 autres examens histologiques rapportent 11 adénopathies normales, 2 inflammations non spécifiques, 1 matériel nécrotique, 1 matériel fibrino-inflammatoire, 2 matériels fibrino-hémorragiques, 1 fois la présence de cellules bronchiques métaplasiques, 1 fois la présence de cellules épithélioïdes sans granulome identifié.

Concernant ces 19 patients, l'écho-endoscopie a permis d'apporter deux autres diagnostics, celui d'antracose ganglionnaire et celui de silicose. Le diagnostic de silicose a été conforté après médiastinoscopie devant la confirmation d'une anatomopathologie sans particularité. Le diagnostic de sarcoïdose a été retenu pour 17 des 19 patients et constitue le groupe des faux négatifs de l'EBUS PTBA. Ce diagnostic a été apporté par médiastinoscopie dans 6 cas, dans 4 cas par biopsies étagées associées, dans 1 cas par biopsies transbronchiques, 1 fois également par biopsie pulmonaire chirurgicale et dans 1 cas par biopsie des glandes salivaires accessoires. Quatre diagnostics de sarcoïdose ont été retenus malgré l'absence de preuve anatomopathologique devant l'absence de diagnostic alternatif, devant l'évolution clinique sous traitement (Méthotrexate et corticothérapie pour un patient) ou devant la régression sous surveillance simple.

Dans notre étude, la sensibilité est donc de 86%, la valeur prédictive négative est à 11%. Du fait de l'absence de faux positif, la spécificité et valeur prédictive positive sont à 100%. La rentabilité diagnostique est proche de la sensibilité à 86% également.

Les seuils de sensibilité et valeur prédictive négative varient en fonction du stade radiographique à savoir une sensibilité à 90%, valeur prédictive négative à 14% chez 64 patients présentant un stade 1 radiographique et une sensibilité à 81% chez les 58 patients présentant un stade 2 ou 4 radiographique, valeur prédictive négative à 8%.

De la même façon, ce seuil de sensibilité varie en fonction de la précocité de l'examen à savoir en 1^{ière} (51 patients) ou en 2^{nde} intention (71 patients) : sensibilité à 90% lorsque réalisé en 1^{ière} intention, contre 83% lorsque réalisé après négativité des biopsies bronchiques étagées.

Onze patients ont eu une écho endoscopie bronchique avec ponction ganglionnaire en 1^{ière} intention sans biopsies bronchiques en bronchoscopie souple. Par contre, dans le sous-groupe de patients qui a eu les deux examens, soit 40 patients : 38 diagnostics de sarcoïdose ont été posés. La sensibilité dans ce sous-groupe est donc de 95% (Tableau 5). A titre de comparaison, sur ces 40 patients, seuls 19 diagnostics ont été réalisés par bronchoscopie souple (sensibilité à 48%).

Tableau 5 : Validité intrinsèque de la ponction transbronchique à l'aiguille sous repérage échographique (EBUS PTBA) selon l'échantillon étudié :

	Taille de l'échantillon	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Cohorte	122	86%	100%	100%	11%
Stade 1 radiographique	64	90%	100%	100%	14%
Stade 2 et 4 radiographique	55	81%	100%	100%	8%
1 ^{ière} intention	51	83%	100%	100%	14%
2 ^{nde} intention	71	90%	NA	100%	0%
1 ^{ière} intention, avec biopsies bronchiques	40	95%	NA	100%	0%

NA : Non Applicable

Discussion

Cette étude observationnelle, rétrospective, montre l'intérêt de la ponction ganglionnaire dans le cadre de la sarcoïdose. Avec une rentabilité diagnostique et une sensibilité proches de 86%, tous stades radiologiques confondus, elle doit maintenant être proposée avant la médiastinoscopie chirurgicale.

La spécificité dans l'étude à 100% s'explique par plusieurs biais méthodologiques et géographiques. Il est surprenant de n'avoir aucun cas de tuberculose maladie, pulmonaire et ou ganglionnaire dans cette cohorte.

Pourtant, il a été prouvé que l'obtention de granulome sans nécrose caséuse ne signifie pas absence de tuberculose : 37% des 146 patients présentant une tuberculose prouvée dans une cohorte prospective anglaise ne présentaient pas de nécrose caséuse sur l'examen histologique (17). Aussi, dans leur étude, seuls 53% des investigations microbiologiques (examen direct ou culture) étaient positifs (17) .

Plusieurs explications sont possibles et probablement associées : il s'agit d'une étude rétrospective où les présentations clinico-radiologiques évoquent des sarcoïdoses typiques. Les présentations cliniques et scannographiques atypiques ont pu ne pas être incluses. Seuls 3 patients dans la cohorte présentent une hyperthermie ou des sueurs nocturnes. Il faut également prendre en compte le fait que la prévalence de la tuberculose, principal diagnostic anatomopathologique alternatif, est faible en France et principalement dans la région. A titre d'exemple, en 2013, il a été déclaré moins de 200 cas de tuberculose dans le Nord Pas de Calais (18) soit un taux

inférieur à 3 pour 100 000 habitants. En plus sur ces 200 cas, 30% n'avaient pas de localisation thoracique. Pour rappel, la sarcoïdose a une incidence entre 4 et 10 pour 100 000 habitants soit probablement deux à trois fois plus fréquente dans le Nord Pas de Calais que la tuberculose. Egalement, 71 patients inclus ont déjà bénéficié d'une première fibroscopie bronchique et examens paracliniques complémentaires. Bien que les données n'aient pu être récupérées pour l'ensemble de ces dossiers, il y a probablement déjà eu une recherche de bacilles acido-alcoolo résistants et exclusion de ce diagnostic avant réalisation de l'écho endoscopie bronchique.

Aussi, il n'y a pas de lymphome dans notre cohorte. La place de l'EBUS est controversée dans le diagnostic positif de lymphome (15) : en 2016, l'*American College of Chest Physicians* jugeait acceptable la réalisation d'une EBUS PTBA comme moyen diagnostique mini-invasif initial chez des patients suspects de lymphome. Des études ont montré qu'il est possible de présenter un lymphome bien que l'histologie des cytoponctions montre des cellules épithélioïdes ou d'authentiques granulomes (19). En effet, les lésions granulomateuses peuvent coexister avec des lésions lymphomateuses. Dans certains cas, peu d'atypies cliniques, biologiques ou histologiques permettent de faire la différence entre une sarcoïdose et un lymphome débutant. Un des éléments les plus importants est la mise en évidence de cellules tumorales (par exemple des cellules de Reed-Sternberg). Cinq études rétrospectives avec un total de 212 patients ont montré un intérêt de l'EBUS PTBA dans le diagnostic positif de lymphome avec une sensibilité de l'ordre de 68%(15). Ces résultats sont jugés insuffisants en France pour éliminer le diagnostic de lymphome devant une écho endoscopie bronchique négative. Dans certains cas, la médiastinoscopie permet de faire le

diagnostic positif, dans les autres cas, l'évolution clinique et scannographique permet de redresser le diagnostic. Dans cette étude, aucun diagnostic de Sarcoïdose n'a été modifié à postériori en raison d'une évolution discordante avec celle attendue.

En tenant compte de l'ensemble de ces limitations, la sensibilité de l'EBUS PTBA est de 86%.

Dans la sarcoïdose, la première étude prospective multicentrique (Japon et Allemagne) évaluant l'apport de l'EBUS PTBA dans le diagnostic de sarcoïdose a été réalisée en 2007 par l'équipe de WONG et Al (20). L'EBUS PTBA a permis de porter le diagnostic de sarcoïdose chez 56 des 61 patients présentant une sarcoïdose (91,8%) en réalisant 1 à 2 ponctions par ganglions. Les critères d'inclusion étaient un tableau clinico-radiologique compatible avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire et la présence de ganglions dont le plus petit diamètre était supérieur à 1 cm. A titre de comparaison, seules 51 biopsies transbronchiques (BTB) ont permis de porter le diagnostic avec 11 personnes EBUS PTBA positives / BTB négatives pour 2 EBUS PTBA négatives / BTB positives. A noter le faible taux de ponction par ganglions (1,2/ganglions) puisque les prélèvements étaient analysés immédiatement (ROSE) afin de s'assurer que la cible ganglionnaire était atteinte et que le prélèvement était de bonne qualité. D'autres études ont permis de préciser l'apport de l'EBUS PTBA. Par exemple, la même année, Garwood et Al (16) ont montré chez des patients sélectionnés sur une histoire clinico-radiologique compatible avec une sarcoïdose, sans critère de taille de ganglions, ni sélection sur le stade radiologique, une sensibilité de

85% (41/48 patients) tout stade confondu. La sensibilité est plus importante en cas de stade 1 (94%) qu'en cas de stade 2 (80%) bien qu'il faille rester critique en raison de faibles effectifs (31 patients stade 1, 10 patients stade 2, 3 patients stade 3, 1 patient stade 4). Egalement la même équipe a montré que la performance diagnostique de l'EBUS n'augmente que très peu après 4 à 5 ponctions (autour de 80%).

Plusieurs études ont comparé l'apport de l'EBUS PTBA à la PTBA « à l'aveugle » :

Oki et Al (21), dans la première étude réalisée sur cette comparaison, prospective, sur un faible effectif (15 patients) a montré un apport identique des deux méthodes avec 13 diagnostics positifs sur 14 prouvés (Le 15^{ième} patient était porteur d'un mélanome). Ce faible effectif n'avait pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence.

Tremblay et Al (22), 2 ans plus tard, ont réalisé une étude avec le même design : étude prospective, randomisée en deux bras, stratifiée sur le stade radiologique. Ils ont mis en évidence un gain diagnostique de 12% avec 73,1% de diagnostic par PTBA « à l'aveugle » contre 95,8% par EBUS PTBA (26 patients et 24 patients dans chaque groupe respectivement).

Beaucoup d'études, par la suite, ont exploré les performances de l'EBUS PTBA comparées à celles de la PTBA « à l'aveugle » ou à celles de la bronchoscopie souple

Les résultats poolés des 25 études faisant références sur l'écho-endoscopie bronchique dans la sarcoïdose incluant 1126 patients au total montrent une sensibilité de l'ordre de 78,2% [IC 95% 75,6-80,4]. Ces 25 études sont hétérogènes avec des études prospectives et rétrospectives, des critères

d'inclusions variés (stades scannographiques par exemple), certaines avec examen cytologique extemporané (ROSE), des méthodes d'analyse cytologique différentes. L'ensemble de ces études est référencé dans le tableau 6.

Tableau 6 : Principales études évaluant la sensibilité de la ponction transbronchique à l'aiguille sous repérage échographique

Etudes	Design	Nombre de	Stade	Sensibilité
Garwood (2007) (16)	Prospectif	48	0-4	85%
Oki (2007) (21)	Prospectif	14	1-2	93%
Wong (2007) (20)	Prospectif	61	1-2	92%
Szlibowski (2008) (23)	Rétrospectif	21	NA	86%
Garcia-Olivé (2009) (24)	Prospectif	5	1	100%
Nakajima (2009) (25)	Rétrospectif	32	1-2	69%
Tremblay (2009) (22)	Prospectif	24	1-2	83%
Eckardt (2010) (26)	Rétrospectif	43	1-2	77%
Kim (2010) (27)	Prospectif	25	1-2	84%
Tian (2010) (28)	Prospectif	16	NA	56%
Tournoy (2010) (29)	Prospectif	54	0-4	56%
Cetinkaya (2011) (30)	Prospectif	105	NA	96%
Delattre (2011) (31)	Rétrospectif	18	NA	78%
Jernlas (2011) (32)	Rétrospectif	28	NA	54%
Navani (2011) (17)	Prospectif	27	1-2	85%
Plit (2011) (33)	Rétrospectif	37	1-2	84%
Boujaoude (2012) (34)	Rétrospectif	78	1-2	92%
Chee (2012) (35)	Prospectif	95	1-2	67%
Kitamura (2012) (36)	Prospectif	72	NA	87%
Oki (2012) (37)	Prospectif	62	1-2	94%
Plit (2013) (38)	Prospectif	49	1-2	92%
Von Barheld (2013) (39)	Prospectif	155	1-2	80%
Goyal (2014) (40)	Prospectif	28	0-4	57%
Gupta (2014) (41)	Prospectif	62	1-2	74%
Madan (2014) (30)	Prospectif	40	1-2	68%
Total		1126		78%

NA : Non Applicable

Globalement, trois études sont intéressantes par leur qualité méthodologique et le nombre de patients inclus : l'étude GRANULOMA (39) est une étude prospective, multicentrique (européenne), menée entre 2009 et 2013, incluant 366 patients présentant des stades 1 et 2 radiographiques, randomisée en deux groupes : bronchoscopie standard incluant BTB et BB versus ponction par écho-endoscopie œsophagienne ou endobronchique. La sensibilité de l'écho endoscopie est de 80% dans leur étude (contre 53% dans l'autre groupe) mais ce résultat est à pondérer sur le fait que la majorité des patients ont eu une écho endoscopie œsophagienne (102 examens) contre 56 examens par EBUS PTBA. La sensibilité de l'EBUS PTBA seule n'est pas disponible dans l'article.

La seconde étude est parue en 2014 évaluant l'EBUS PTBA à la PTBA à l'aveugle associé à des prélèvements classiques par BTB ou BB. Gupta et Al ont conduit une étude prospective, indienne, randomisée en deux groupes en ouvert (41). 130 patients présentant un tableau radio-clinique compatible avec une sarcoïdose et des adénopathies paratrachéales droites et sous carénaires ont été inclus. Le petit diamètre des adénopathies devait être supérieur à 1cm. Ils trouvent une sensibilité de 74,5% pour l'EBUS PTBA contre 48,4 % pour la PTBA « à l'aveugle » ($p < 0,004$). L'ajout des biopsies bronchiques et/ou biopsies trans bronchiques améliore la sensibilité à 92,7 % dans le groupe EBUS PTBA contre 85,5 % dans l'autre groupe.

La dernière étude est parue en 2012. Prospective, incluant 62 patients présentant un tableau clinico-radiologique compatible avec une sarcoïdose de stade 1 ou 2, l'étude compare l'EBUS PTBA à des prélèvements standards par BTB (5 biopsies réparties dans des lobes différents). Dans cette étude, seuls 2

ganglions sont ponctionnés, 2 fois chacun. Oki et Al (37) ont trouvé une sensibilité de l'EBUS PTBA à 94% contre 37% dans l'autre groupe.

Notre valeur de sensibilité de 86% est donc en adéquation avec ces données de la littérature.

Cette sensibilité est plus importante en cas de stade 1 dans notre étude qu'en cas de stade 2 (90% contre 81%). Des résultats similaires sont observés :

- Dans l'étude européenne, ont été retrouvés respectivement une sensibilité à 84% pour les stades 1 contre 77% pour les stades 2.
- Oki et Al ont retrouvés 97% pour les stades 1 (37/38 patients) contre 88% (14/16 patients).

Dans cette étude, en moyenne 2,6 ganglions ont été ponctionnés par patient avec 2,9 ponctions par ganglions conformément aux recommandations américaines (15) mais légèrement en dessous du nombre de ponctions proposées par l'étude de Garwood et Al qui démontrait l'absence d'intérêt diagnostique de ponctionner plus de 5 fois un ganglions mais une amélioration de la sensibilité jusqu'à un peu plus de 80% pour 4 ponctions par ganglion (16). De façon intéressante, nous observons l'inverse dans l'étude avec une sensibilité de 87% lorsque moins de 4 ponctions sont réalisées contre 80% lorsqu'au moins un ganglion est ponctionné 4 fois ou plus, cette différence entre les deux groupes n'étant pas significative ($p = 0,3$). Cela peut s'expliquer par le fait que le nombre accru de ponctions par ganglion s'est fait au détriment du nombre de ganglions ponctionnés : 3 par patients dans le groupe où moins de 4 ponctions ont été réalisées contre 2,4 dans le groupe où au moins un ganglion

a été ponctionné 4 fois ou plus ($p < 0,05$).

Pour compléter ces données, indépendamment du nombre de ponctions, on observe que chez les 17 patients faux négatifs de l'EBUS PTBA, le nombre moyen de ganglions ponctionnés est à 2,5 par patient contre 2,8 par patient chez les 103 vrais positifs de l'EBUS.

Sur ces petits effectifs, il semblerait que le nombre de ponctions par ganglions n'améliore pas la sensibilité de la technique mais que par contre, le nombre de ganglions ponctionnés est un facteur à prendre en compte. La littérature est plutôt pauvre sur ce sujet : il n'y a pas, à notre connaissance d'étude évaluant les performances diagnostiques de l'EBUS PTBA en fonction du nombre de ganglions ponctionnés. Sur les 25 études citées ci-dessus, le nombre de ganglions ponctionnés par patient n'est pas mentionné pour 9 d'entre elles. Pour les 16 autres études, il existe une grande disparité : dans 10 études, 2 ganglions ou moins sont ponctionnés contre 3 études avec plus de 4 ganglions ponctionnés par patients. Il serait intéressant de confirmer ces données rétrospectives par une étude prospective dédiée afin d'évaluer la sensibilité de l'EBUS PTBA en fonction du nombre de ganglions ponctionnés.

En ce qui concernent les études avec peu de ganglions ponctionnés par patients, une explication possible, pour certaines, est l'utilisation de la méthode ROSE (Rapid On-Site Examination). L'utilité de cette technique fait débat. Trisolini et Al (12), proposent en 2013 une explication des résultats discordants dans la littérature. Cette technique concerne d'ailleurs beaucoup plus le staging ganglionnaire que la sarcoïdose. Globalement, les premières études, rétrospectives, montrent un gain diagnostique d'une évaluation rapide auprès du bronchoscopiste, pour s'assurer de prélèvements de qualité et de la

présence d'éléments évoquant un diagnostic (granulomes, cellules tumorales...). Ces prélèvements, ensuite analysés en laboratoire d'anatomopathologie permettent de porter plus de diagnostics que ceux envoyés sans méthode ROSE (42). De plus, ces premières études concernent plus la PTBA « à l'aveugle » que l'EBUS PTBA. Dans un second temps, des études prospectives ont évalué l'EBUS PTBA avec ROSE et l'EBUS PTBA sans ROSE en termes de diagnostic sans mettre en évidence de différence statistiquement significative (43). Par contre, il est conclu qu'utiliser une lecture rapide au moment de la bronchoscopie réduit très significativement la nécessité d'obtention de matériel cytologique ou histologique supplémentaire (11% vs 57%, $p < 0,001$) (43). Dans le cadre de la sarcoïdose, une étude récente, de 2017, confirme sur de faibles effectifs, l'absence d'intérêt d'utiliser une analyse rapide au moment de la bronchoscopie : Madan et Al ont montré dans une étude prospective comparant 4 groupes de 20 patients (PTBA sans ROSE, PTBA avec ROSE, EBUS PTBA sans ROSE, EBUS PTBA avec ROSE) l'absence de différence en terme de diagnostic histologique avec ou sans ROSE dans le cadre de l'EBUS PTBA. Seule différence significative, qui confirme la encore les propos développés par TRISOLINI et Al, il est retrouvé une différence entre l'utilisation de la PTBA sans ROSE et les 3 autres groupes (à savoir 32% versus 72%, 68% et 67%, $p = 0,04$) (44). Pour conclure sur ce point précis : si la lecture rapide des prélèvements, au moment de l'EBUS PTBA, apporte un gain diagnostique, il faudra des études prospectives nécessitant un grand nombre de patient pour avoir la puissance suffisante pour le démontrer puisqu'au vu des performances actuelles de l'EBUS PTBA dans la sarcoïdose, le gain diagnostique doit être faible. Par contre, l'intérêt de la

lecture rapide peut être autre : réduire le nombre de ponction ou de biopsies supplémentaires sources d'effets indésirables potentiels, d'utilisation de plus de consommables et de perte de temps. Dans ce sens, une étude récente, prospective, australienne (2 centres) a montré qu'il était possible de s'affranchir de 43 examens en bronchoscopie souple (avec biopsies bronchiques étagées et biopsies transbronchiques) réalisés dans le même temps que l'EBUS PTBA (positivité de 43/49 EBUS PTBA avec ROSE non remise en question après analyse histologique finale) (38). A titre de comparaison, dans notre étude : 15 patients sur 40 ont une EBUS PTBA et des biopsies étagées ou transbronchiques positives. Ces biopsies étagées auraient pu ne pas être réalisés si un cytologiste avait confirmé la forte suspicion de granulomes, au moment des ponctions.

L'autre résultat marquant de notre étude est que l'association EBUS PTBA et biopsies bronchiques conventionnelles (BB et BTB) améliore la sensibilité de la technique conventionnelle. Dans l'étude, la faible sensibilité (48%) de la bronchoscopie souple est expliquée par le faible nombre de biopsies étagées réalisées par examen du fait de la nécessité de faire les deux examens dans le même temps (durée d'examen...) et par le très faible nombre de biopsies transbronchiques (1 pour 40 patients). On observe un gain diagnostique de 47% pour passer à une sensibilité de 95% en couplant BB et EBUS PTBA. Cette association a beaucoup été évaluée dans la littérature avec des résultats similaires :

Gupta et Al ont observé une sensibilité de 26% pour les biopsies bronchiques, prises isolément, 73% pour les biopsies transbronchiques isolées, 82% pour biopsies bronchiques et EBUS PTBA et 91% pour biopsies transbronchiques et

EBUS PTBA. L'autre résultat intéressant qu'ils ont démontré c'est que l'EBUS PTBA seule fait mieux que PTBA à l'aveugle et cela de façon significative (74% versus 48% ; $p = 0,004$) mais que couplé aux biopsies bronchiques étagées ou aux transbronchiques, cette différence perd sa significativité. (82% versus 72% ; $p = 0,24$ et 91% versus 79% ; $p = 0,16$). Ce manque de significativité s'explique probablement par les faibles effectifs (55 et 62 respectivement).

De façon intéressante, les adénopathies présentes en aire 7, par ailleurs la plus ponctionnée, semblent les plus rentables d'un point de vue diagnostique (quelques cas où sur plusieurs sites ponctionnés, seule l'adénopathie prélevée en sous carénaire apporte le diagnostic). Malheureusement, cela n'a pu être exprimé en termes de chiffres puisque certains compte-rendus anatomopathologiques ne proposent pas de compte rendu adénopathie par adénopathie mais qu'un compte rendu global.

Dernier élément marquant, la valeur prédictive négative (VPN) est faible dans l'étude à 11%. Cette valeur basse souffre du fait de la forte prévalence de sarcoïdose dans l'étude (98%). Dans la littérature, les valeurs de VPN sont très disparates : Oki et Al en 2013 retrouvent une valeur prédictive négative à 40% chez 55 patients pour l'EBUS PTBA avec ROSE et 63% pour l'EBUS PTBA seule (53 patients). Plit, également en 2013 retrouve une VPN proche de 70% chez 49 patients. Cette valeur n'est pas disponible pour la cohorte européenne GRANULOMA mais est probablement faible puisque sur les 40 patients pour lesquels l'histologie des prélèvements obtenus en écho endoscopie n'a pas mis en évidence de granulomes, 28 ont au final un diagnostic de sarcoïdose.

Il est certain que la négativité de prélèvement en EBUS PTBA doit conduire, selon le contexte radio-clinique, soit à une surveillance scrupuleuse (s'il n'y a aucune arrière-pensée de lymphome, tuberculose, néoplasie solide) soit à la réalisation de prélèvements complémentaires par voie chirurgicale ou en répétant les examens endoscopiques (un cas dans la cohorte où le diagnostic est réalisé sur nouvelles biopsies bronchiques étagées post EBUS PTBA).

Les données sur la tolérance de l'écho endoscopie bronchique sont rassurantes dans cette étude comme dans la littérature. 19 (16%) patients ont présenté un effet indésirable lié à la procédure. Les 4 épisodes d'hémoptysie (2 sous anesthésie générale ; 2 sous anesthésie locale et sédation légère) sont de faible abondance en rapport avec les biopsies et n'ont justifié qu'un traitement local. 2 épisodes de désaturations sous AG sont en lien avec des difficultés d'anesthésie liée à la ventilation d'un malade sédaté. L'ensemble de ces effets indésirables ont été d'évolution favorable rapidement. A titre de comparaison, dans l'étude GRANULOMA, 3 évènements indésirables grave sont survenus, aucuns en lien avec l'écho endoscopie. Au total, dans leur étude, 30 (19%) évènements indésirables sont survenu dans le groupe écho endoscopie.

Conclusion

Dans cette étude rétrospective concernant 122 patients, la performance diagnostique de la biopsie ganglionnaire sous repérage échographique pour obtenir un diagnostic anatomopathologique chez des patients sélectionnés cliniquement et scannographiquement comme très probablement présentant une sarcoïdose de stade 1, 2 et plus rarement 4 est excellente avec une sensibilité et une rentabilité diagnostique de 86%. Cette technique est donc une alternative acceptable à la médiastinoscopie chirurgicale qui bien que présentant une meilleure sensibilité est source de complications potentiellement plus graves. Dans la majorité des cas, elle est réalisée en seconde intention après une première fibroscopie bronchique avec biopsies étagées mais sa meilleure place semble être en 1^{ière} intention, associée à des biopsies étagées avec une sensibilité proche de 95%. Des études l'évaluent même en 1^{ière} intention, avant les biopsies étagées mais avec analyse cytologique rapide afin de décider si celles-ci doivent être faites dans le même temps ou si le diagnostic est probablement déjà posé par les premiers prélèvements analysés. Ceci nécessite toutefois d'autres études, prospectives, afin de valider ces résultats, en évaluer le coût et la faisabilité en termes d'accessibilités pratiques.

Bibliographie

1. Wallaert B, Valeyre D. I-SARCOÏDOSE MÉDIASINOPULMONAIRE: DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT. [cited 2015 Dec 16]; Available from: <http://www.diu-malsys.org/cours23/cours23.pdf>
2. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):585–602.
3. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999;107(3):240–245.
4. Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Méd J*. 1961;2:1165–72.
5. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis 1999. *Eur Respir J*. 1999;14:735–7.
6. Harvey J, Catoggio L, Gallagher PJ, Maddison PJ. Salivary gland biopsy in sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1989 Mar;6(1):47–50.
7. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial Lung Biopsy in Sarcoidosis: An Approach to Determine the Optimal Number of Biopsies 1, 2. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(5):721–724.
8. Roethe MRA, Fuller LCPB, Byrd CRB, Hafermann LCDR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis: optimal number and sites for diagnosis. *Chest*. 1980;77(3):400–402.
9. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):404–8.
10. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Candoli P, Paioli D, et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2004 Jun;21(2):147–51.
11. Tambouret R, Geisinger KR, Powers CN, Khurana KK, Silverman JF, Bardales R, et al. The Clinical Application and Cost Analysis of Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis of Mass Lesions in Sarcoidosis. *Chest*. 2000 Apr 1;117(4):1004–11.
12. Trisolini R, Gasparini S, Patelli M. Is rapid on-site evaluation during bronchoscopy useful? *Expert Rev Respir Med*. 2013 Oct;7(5):439–41.
13. Douadi Y, Dayen C, Lachkar S, Fournier C, Thiberville L, Ramon P, et al. Échoendoscopie endobronchique (EBUS) : le point de la question. *Rev Mal Respir*. 2012 Apr 1;29(4):475–90.
14. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012 Jun;106(6):883–92.

15. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest*. 2016 Mar 1;149(3):816–35.
16. Garwood S. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *CHEST J*. 2007 Oct 1;132(4):1298.
17. 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.
18. Belghiti FA, Antoine D. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE EN 2013. [cited 2017 Sep 10]; Available from: <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/02/fa5685d3443152c93648d8cd9a743a26d2e24fdc.pdf>
19. de Charry F, Sadoune K, Sebban C, Rey P, de Parisot A, Nicolas-Virelizier E, et al. Association lymphome et granulomatose : à propos d'une série de cas. *Rev Médecine Interne*. 2016 Jul 1;37(7):453–9.
20. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJF, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2007 Jun 1;29(6):1182–6.
21. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology*. 2007 Nov;12(6):863–8.
22. Tremblay A. A Randomized Controlled Trial of Standard vs Endobronchial Ultrasonography-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients With Suspected Sarcoidosis. *CHEST J*. 2009 Aug 1;136(2):340.
23. Szlubowski A, Kuźdźa J, Pankowski J, Obrochta A, Soja J, Hauer J, et al. Przezoskrzelowa biopsja węzłowych śródpiersia i wnęk płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(4):229–228.
24. Garcia-Olivé I, Forcada EXV, García FA, Sanz-Santos J, Castellà E, Llatjós M, et al. Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2009;45(6):266–270.
25. Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis – comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med*. 2009 Dec;103(12):1796–800.
26. Eckardt J, Olsen KE, Jørgensen OD, Licht PB. Minimally invasive diagnosis of sarcoidosis by EBUS when conventional diagnostics fail. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2010 Jul;27(1):43–8.
27. Kim WY, Chang YJ, Lyu JW, Park YS, Jang SJ, Song JW, et al. Pulmonary Sarcoidosis Diagnosed by Endobronchial Ultrasound Fine Needle Aspiration. *Tuberc Respir Dis*. 2010;68(5):267.

28. Tian Q, Chen L, Wang H, Zhu B, Tian L, Yang Z, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed mediastinal lymphadenopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Aug;123(16):2211–4.
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 1;35(6):1329–35.
30. Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilnani GC, et al. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2014;21(3):208–214.
31. Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P, et al. Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: a French Department of Pathology's 4-year experience. *J Clin Pathol*. 2011 Dec 1;64(12):1117–22.
32. Jernlås B, Nyberger H, Ek L, Öhman R, Jönsson P, Nozohoor S. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy: Effectiveness of EBUS-TBNA and learning curve. *Clin Respir J*. 2012 Apr;6(2):88–95.
33. Plit M, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis: EBUS-TBNA in sarcoidosis. *Intern Med J*. 2012 Apr;42(4):434–8.
34. Boujaoude Z, Dahdel M, Pratter M, Kass J. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2012;19(1):19–23.
35. Chee A, Khalil M, Stather DR, MacEachern P, Field SK, Tremblay A. Cytologic assessment of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates in sarcoidosis. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2012;19(1):24–28.
36. Kitamura A, Takiguchi Y, Kurosu K, Takigawa N, Saegusa F, Hiroshima K, et al. Feasibility of cytological diagnosis of sarcoidosis with endobronchial US-guided transbronchial aspiration. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2012 Oct;29(2):82–9.
37. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun;143(6):1324–9.
38. Plit ML, Havryk AP, Hodgson A, James D, Field A, Carbone S, et al. Rapid cytological analysis of endobronchial ultrasound-guided aspirates in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1302–8.
39. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, de Jong YP, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(23):2457–2464.

40. Goyal A, Gupta D, Agarwal R, Bal A, Nijhawan R, Aggarwal AN. Value of different bronchoscopic sampling techniques in diagnosis of sarcoidosis: a prospective study of 151 patients. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2014;21(3):220–226.
41. Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, Gupta N, Bal A, Aggarwal AN. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration vs Conventional Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Sarcoidosis. *Chest*. 2014 Sep;146(3):547–56.
42. Chin R, McCain TW, Lucia MA, Cappellari JO, Adair NE, Lovato JF, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 1;166(3):377–81.
43. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, et al. Rapid On-Site Cytologic Evaluation during Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosing Lung Cancer: A Randomized Study. *Respiration*. 2013;85(6):486–92.
44. Madan K, Dhungana A, Mohan A, Hadda V, Jain D, Arava S, et al. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2017 Jan;24(1):48–58.

AUTEUR : Nom : DURAND

Prénom : Vincent

Date de Soutenance : 20/10/2017

Titre de la Thèse : Evaluation des performances diagnostiques de la ponction ganglionnaire transbronchique sous repérage échographique dans la sarcoïdose : à propos de 122 cas.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pneumologie

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Sarcoïdose – Ganglions – Ponction transbronchique à l'aiguille sous repérage échographique – EBUS PTBA

Contexte : La sarcoïdose est une maladie systémique fréquente, potentiellement grave dont le diagnostic associe un tableau clinico-radiologique compatible et une preuve anatomopathologique. L'atteinte thoracique est l'atteinte la plus fréquente, pourtant la sensibilité des biopsies bronchiques et transbronchiques est moyenne de l'ordre de 60%. La ponction ganglionnaire transbronchique échoguidée (EBUS PTBA) a permis d'améliorer la performance diagnostique et de diminuer le recours à la médiastinoscopie.

Méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective entre septembre 2009 et décembre 2016 évaluant la sensibilité et la spécificité de la ponction ganglionnaire transbronchique à l'aiguille échoguidée chez 122 patients sélectionnés sur la base d'un tableau clinico-radiologique compatible avec une sarcoïdose et une atteinte médiastinale.

Résultats : 120 patients présentent une sarcoïdose, 116 prouvées sur le plan histologique et 4 seulement sur l'aspect clinico-radiologique seul mais dont l'histoire ultérieure n'a pas remis en cause le diagnostic. Un patient présente des ganglions anthracosiques et 1 patient une silicose. L'écho-endoscopie a permis de faire le diagnostic anatomopathologique de 103 sarcoïdoses. Les autres diagnostics histologiques ont été réalisés par médiastinoscopie (6), biopsies bronchiques (4), Biopsie de glandes salivaires accessoires (1), biopsie pulmonaire chirurgicale (1) et biopsies transbronchiques (1).

La sensibilité de l'écho-endoscopie est de 86% pour une spécificité de 100%. La rentabilité diagnostique de l'EBUS PTBA est également de 86% (105/122).

Chez les 64 patients présentant un stade 1, la sensibilité est évaluée à 90%. Chez les 58 patients présentant un stade 2, elle est à 81%. Avant ou en même temps que la bronchoscopie souple, tout stade radiographique, la sensibilité est de 90% (51 patients) contre 83% après biopsies étagées et/ou biopsies transbronchiques négatives (71 patients). Dans le sous-groupe de 40 patients où la bronchoscopie souple est réalisée en même temps que l'EBUS PTBA, la sensibilité des biopsies bronchiques (BB) et/ou transbronchiques (BTB) est de 48% et passe à 95% pour le couple EBUS PTBA – BB/BTB.

Conclusion : L'EBUS PTBA permet une bonne rentabilité diagnostique quel que soit le stade radiographique de sarcoïdose avec un profil de tolérance acceptable. Elle doit être proposée avant la médiastinoscopie. Sa place en première ligne ou en seconde ligne nécessite d'autres études de faisabilité.

Composition du Jury :

Président : Professeur B. WALLAERT

Asseseurs : Professeur M.C. COPIN - Professeur A. CORTOT
Docteur O. Le ROUZIC - Docteur C. FOURNIER