

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Maxime GIAMI

Né le 22 juillet 1994 à Charenton-le-pont (94)

TITRE

**Comparaison des prélèvements de lésions pulmonaires périphériques par
biopsie échoguidée ou scannoguidée pour le diagnostic moléculaire des
cancers broncho-pulmonaires au CHU de Tours : étude rétrospective,
monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 octobre 2024 date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Mathilde CANCEL, Cancérologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Timothée BLIN, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Mathias TALLEGAS, Anatomie et Cytologie Pathologiques, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Résumé

La prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) a été transformée par la découverte des addictions oncogéniques éligibles à des thérapies ciblées. La biopsie transpariétale scannoguidée (BTDM) est la méthode usuelle pour obtenir un diagnostic anatomopathologique et moléculaire par NGS des lésions thoraciques périphériques. Récemment, les biopsies échoguidées (BE) ont montré de bonnes performances diagnostiques pour les lésions thoraciques périphériques, avec des complications qui semblent moindres que celles de la BTDM. La recherche d'addictions oncogéniques via ces deux techniques a été peu rapportée. L'objectif est de comparer les performances en NGS des biopsies échoguidées et scannoguidées pour les cancers bronchopulmonaires périphériques.

Dans une étude monocentrique rétrospective au CHU de Tours sur la période de janvier 2019 à septembre 2023, nous avons identifié 262 patients avec un diagnostic par BE ou BTDM de CBNPC de localisations pulmonaires périphériques. Les caractéristiques cliniques (âge, IMC, tabagisme) et tomodensitométriques (emphysème, taille de la lésion) ainsi que les résultats de l'analyse par NGS de ces patients ont été comparés selon la méthode diagnostique (BE ou BTDM). Nous avons également analysé les complications et le délai de réalisation de ces techniques.

Les caractéristiques cliniques du groupe BE (n=181) et du groupe BTDM (n=81) étaient comparables, hormis un IMC supérieur pour les BTDM (24,4 vs 23, $p=0,023$) et un tabagisme inférieur (35 PA vs 40 PA, $p=0,047$). La rentabilité diagnostique histologique ne retrouvait pas de différence (respectivement 89,5 % et 90,12 % pour les BE et BTDM, ($p=0,2$)). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les analyses de biologie moléculaire, que ce soit par technique ciblée (respectivement 98,04 % vs 98,11 % chez les BE et les BTDM, $p=0,9$) ou par séquençage NGS (79,41 % vs 71,7 % chez les BE et les BTDM, $p=0,3$).

Les BTDM se compliquaient plus fréquemment de pneumothorax non drainés (32,1 % vs 3,87 %, $p<0,001$) et de saignements (6,17 % vs 1,1 %, $p=0,031$). L'analyse multivariée pour la survenue de pneumothorax confirmait un OR à 11,6 pour la réalisation de BTDM par rapport à la BE ($p<0,001$). La réalisation des BE conduisait à un diagnostic plus précoce que les BTDM, avec un délai moyen respectif de 12 et 26 jours ($p<0,001$).

Conclusion :

La biopsie échoguidée est une méthode fiable, permettant un diagnostic rapide, avec une rentabilité histologique et moléculaire équivalente à celle de la biopsie scannoguidée et une fréquence plus faible de complications.

“Comparison of peripheral lung lesion sampling by US-guided or CT-guided biopsy for molecular diagnosis of bronchopulmonary cancers at Tours University Hospital: retrospective, single-center study”

Abstract

The management of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been transformed by the discovery of oncogenic addictions eligible for targeted therapies. CT-guided transthoracic biopsy (BTDM) is the standard method for obtaining an anatomopathological and molecular diagnosis by NGS of peripheral thoracic lesions. Recently, US-guided biopsy (BE) have shown good diagnostic performance for peripheral thoracic lesions, with complications that appear to be less severe than with BTDM. The search for oncogenic addictions via these two techniques has been little reported. Our aim is to compare the NGS performance of US-guided and CT-guided biopsies for peripheral bronchopulmonary cancers.

In a single-center retrospective study at Tours University Hospital over the period from January 2019 to September 2023, we identified 262 patients with a BE or BTDM diagnosis of NSCLC of peripheral lung localizations. The clinical (age, BMI, smoking status) and CT characteristics (emphysema, lesion size) and NGS results of these patients were compared according to the BE or BTDM diagnostic method. We also analyzed the complications and time taken to perform these techniques.

The clinical characteristics of the BE group (n=181) and the BTDM group (n=81) were comparable, apart from a higher BMI for BTDM (24 vs. 23, $p=0.023$) and lower smoking (35PA vs. 40PA, $p=0.047$). Histological diagnostic was identical (90% and 90% respectively for BE and BTDM ($p=0.2$)). There was no significant difference between the 2 groups regarding molecular biology analyses, either by targeted technique (respectively in 98% vs. 98% in BE and BTDM $p=0.9$) or by NGS sequencing (79% vs. 72% in BE and BTDM, $p=0.3$).

BTDM were more frequently complicated by undrained pneumothorax (32% vs. 4%, $p < 0.001$) and bleeding (6% vs. 1%, $p = 0.031$). Multivariate analysis for the occurrence of pneumothorax confirmed an OR of 11.6 for BTDM versus BE ($p < 0.001$). The performance of BE led to an earlier diagnosis than BTDM with a respective mean delay of 12 and 26 days ($p < 0.001$).

Conclusion: Ultrasound-guided biopsy is a reliable method, enabling rapid diagnosis with histological and molecular cost-effectiveness equivalent to scanoguided biopsy and a lower frequency of complications.

Mots clés :

Biologie moléculaire

Biopsie transpariétale

Echographie

Cancer bronchopulmonaire

Pneumothorax

Keyword:

Molecular biology

Transthoracic biopsy

Ultrasound

Bronchopulmonary cancer

Pneumothorax

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Eric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie.....	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald.....	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludvine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....

Orthophoniste

IMBERT Mélanie.....

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

J'adresse un grand remerciement à l'ensemble des membres de mon jury :

Au Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM d'avoir accepté de présider mon jury. Merci d'avoir participé à ma formation de pneumologue et d'avoir su me conseiller avec bienveillance dans mes choix. Merci pour votre soutien précieux et le temps accordé à ce travail de thèse.

Au Docteur Thomas FLAMENT d'avoir dirigé ce travail de thèse et de m'avoir soutenu et encadré dans ce long processus. Je te remercie pour ta patience, ta pédagogie et ton entrain qui sont sources d'inspiration pour moi. Ta passion et ta maîtrise en échographie et en gestes thoraciques m'ont fait découvrir une vocation.

Au Docteur Timothée BLIN d'avoir été toujours présent et un moteur dans mon internat. Tu t'es toujours rendu disponible et à l'écoute et j'admire énormément ton parcours. Merci pour m'avoir épaulé pour ma thèse et pour ces précieux conseils que tu m'as prodigués.

Au Docteur Mathilde CANCEL, d'avoir accepté de faire partie de mon jury, alors que nous ne nous connaissions que depuis peu de temps. Je suis touché par la rapidité à laquelle vous avez répondu favorablement à ma demande.

Au Docteur Mathias TALLEGAS, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir apporté ses connaissances en biologie moléculaire.

Merci à l'ensemble des équipes médicales avec lesquelles j'ai travaillé au cours de mon internat :

Merci à l'équipe de pneumologie du CHU de Tours, pour m'avoir accompagné dans ma formation, et m'avoir fait progresser dans ma pratique de pneumologue et dans mon approche humaine. Je tenais particulièrement à remercier le Dr CARMIER, ma 2^e maman du CHU qui m'a soutenu dans ce début d'internat, le Dr MANKIKIAN qui a été un exemple pour moi par son approche clinique et humaine, le Dr LEGUE que j'admire pour sa rigueur et qui a su être à l'écoute, mais également le Pr PLANTIER, le Dr MAGRO et le Dr PICHON.

Merci à l'équipe de pneumologie du CH de Blois, une équipe formidable par sa gentillesse, sa polyvalence et qui m'a offert un semestre riche en connaissance et en apprentissage. Je suis déjà impatient de poursuivre cette aventure à vos côtés. Je tenais à remercier le Dr BLEINC pour m'avoir accueilli et intégré avec considération à l'équipe, mais aussi le Dr BESSY et le Dr AZZOUZ de m'avoir permis de progresser dans ma spécialité.

Merci à l'équipe de pneumologie d'Orléans pour votre accueil, et pour un semestre que je n'oublierai jamais tant par la progression dans ma spécialité, que par l'écoute des médecins, ou l'ambiance si particulière de l'internat.

Merci à l'équipe d'oncologie thoracique du CHU Nord de Marseille, pour cet accueil chaleureux moi l'interne « du nord », et pour tout l'enseignement et les moments agréables passés avec vous. Je tenais à remercier les Pr ASTOUL et DUTAU pour leurs savoirs, mais également le Dr TRONCHETTI et Dr LOVATO qui m'ont pris sous leur aile et m'ont appris à parfaire mes compétences en endoscopie, vous êtes des monstres.

Merci à l'équipe de réanimation médicale du CHU de Tours, pour m'avoir encadré et fais découvrir des approches médicales très variées, et m'avoir appris à être rigoureux et systématique. Ce semestre m'a fait grandir et m'a laissé de très bons souvenirs.

Merci à l'équipe de Maladie infectieuses et Tropicale pour toutes ces connaissances et ces staffs intéressants, et particulièrement au Dr LACASSE pour ton empathie et ta capacité à toujours nous rassurer, mais aussi au Pr LEMAIGNEN et Dr JAMARD grâce à qui les antibiogrammes n'ont plus de secrets pour moi.

Merci à mes co-internes et mes amis tourangeaux :

Merci à ma team Limbo, avec qui j'ai traversé ce long fleuve pas si tranquille qu'est l'internat de pneumologie. Merci pour ces moments de rigolades, de panique et de partage. Merci à ma gâtée Ariane d'avoir été une copine à l'écoute (et pas que du rap), à ma Nono pour ta bonne humeur, ton insouciance, et merci à mon Chef Paulo.

Merci à Timothée, d'avoir été comme un grand frère pour moi et de m'avoir toujours fait garder confiance en moi. Tes conseils en fibro et en escalade resteront ancrés solidement, et j'espère que l'on continuera longtemps à être collègues et amis.

Merci à mes cointernes et jeunes chefs de ces multiples stages en pneumologie : à Betsega pour m'avoir soutenu sur ce 1^{er} semestre intense, à Axelle, à Pauline, à Matthieu, à Wayl, à Oksana, à Maximilien, Abou, Emma.

Merci à ma tcheam marseillaise, qui m'a accueilli comme un de leurs, et m'a fait découvrir la bonne ambiance et les rires du sud. Merci à Yasmine la twins, à Imane au grand cœur, à Tyftyf et Clara les sangs.

Merci à mes co-internes et rencontre de réanimation, avec qui j'ai vécu 6mois de folie, beaucoup plus souvent en salle de sieste et au tournesol qu'à poser des Kt : à Ourielle, Alex, Vicky V, Julito, Ivann, Claire F et Roxy, Alexis et Simon.

Merci aux Cheeefs : à Alexandre avec qui j'ai fait les 400 coups, et pas qu'au tennis, une de mes plus belles rencontres, un ami dans toutes circonstances. A mon Ludo, le big L pour tes conseils, ta bonne humeur, mon gars sur depuis J1 à Tours.

A Hugo, pour ta bienveillance, et pour ton amitié qui a été précieuse pour moi,

A Paul mon binôme de pneumo, le king duck, avec un grand cœur et un fadeaway à faire pâlir Kobe. Vous avez été des frères et je n'oublierais jamais ces six mois à Orléans.

Merci à mes Tour'Angels : à Aurélie la plus chouk des amies et des mamans, pour ta joie contagieuse, ton soutien indéfectible et nos discussions à rallonge qui me manquent.

A Elsa, d'avoir été une super pote, et toujours là pour les ptits diners ou les grandes binches.

A Nao, ma grande gâtée, pour ta bonne humeur et ton entrain, et pour touuuuutes ces soirées qui resteront des supers souvenirs de mon internat.
A Ana banana ma coloc sûre, nos discussions autour du four et tous ces instants du début de l'internat me manquent déjà, team chips forever.
Je suis content que Tours nous ait rapprochés.

Merci à Léandre, le pepecito, l'oncologuistan, d'avoir été autant à l'écoute et à me faire marrer, entre notre binôme de réa et la Casita. Lélé, un ami qui vous veut du bien.

Merci à toute ces belles rencontres tourangelles à Alice la battle danseuse, à Lulu la zineee, à coco Pops, à Laulau, à Sarah, à Claire Davz, à Cha, à Matthieu R et R, à Barbouz, à Macko et Hibon, à Laulan, à Claire Sims (mimi), à Aurel Dulaurent, à Aurel et Clara, à Alexis Tiss, à Noa, à Coco, à Sandra pour tous ces supers moments passés ensemble entre Orlinz, les WE à Bordeaux, au Ski, en festoche. Vous avez tous été de super découvertes.

Merci à mes amis de Paris et d'ailleurs :

Merci à mon PY, mon chouz, pour avoir été un ami si fidèle, si important pour moi et d'avoir toujours été présent et généreux avec moi. Un sage nommé « Lei » à dit un jour : tu es crémeux tellement t'es un crème, et ça résume parfaitement ce que tu es.
A mon Doudou pour tous ces moments partagés depuis le hockey, d'avoir été un ami qui ne m'a jamais lâché, toujours enjoué et deter pour toute ces fiestas et ces nuits blanches devant l'ordi. Je vous aime ma mafia Albanaise.

Merci à mes kwoinceurs pour qui vous êtes, et combien vous avez été important pour moi.

A Aimene, My g's, pour être une source de rigolade et d'ambiance à chaque fois qu'on se voit, même si je t'apprends l'endoscopie, skabadoumdoudidoudé and all a yeah.
A Ari, d'être un ami toujours bienveillant et rassurant, tes conseils mais surtout nos p'tites chansonnettes et parties de fortnite ont une saveur particulière pour moi.
A Beniben, pour tous ces moments qu'on a vécus, de kiff, de ptit cafééé sous doc génycos, tu es un frère d'amour et tu comptes beaucoup pour moi.
A Leilei, mon partenaire de la teuff et du chill, merci pour avoir été un copain toujours attentionné, et pour tous ces KFC et matchs qu'on a partagés, febooo.
A Sam, mon acolyte, mon splash bro, d'être un super copaing et de me comprendre si bien, les seules rivalités qu'on a c'est PSG-OM et quand je te prends tout à la river.

A mon Yoyo, d'être une personne si importante pour moi et par ta motivation et ta fidélité en amitié, hate de la prochaine belle bamboche, tié un monstre.

A Msika, mon tonton lyonnais pour ton appétit de la vie et ton humeur contagieuse, à Timothée pour avoir été un pinpin sur qui j'ai pu compter.

Merci à PJ, à mon Juju, à Alex de Raymondini, à Arthur, à Zhou, à Nathan, à Xav, à Fx, à Valou, à Anto, à Oliny d'avoir été de solides copains dans cet externat. A ma team zoulette Roro, Margot, Shanou d'être de supers cops.

Merci à Marion, d'être un petit soleil et une amie depuis si longtemps, je suis fier que l'on arrive toujours à se voir et à partager ces moments. Merci à mon Maxou, mon canadien, d'être un copain fidèle et sur qui on peut compter, toujours chaud sur le dancefloor. Merci à Rubenito et à Raph.

Merci à ma famille :

Je souhaitais remercier mes parents pour m'avoir toujours soutenu et avoir été si importants dans ma vie et dans tout ce que j'ai entrepris.

A Bruno mon père, pour ton amour, toutes les valeurs que tu m'as inculqué, tes blagues, ton gout de la vie, du sport et de la musique qui font de moi ce que je suis aujourd'hui.

A Guylaine, une maman en or, toujours bienveillante, attentionnée et qui me comprend si bien, ton soutien et ta faculté à me comprendre ont été importante pour moi.

A Arthur, d'être depuis toujours mon frère, ce complice, ce titi avec qui j'ai tant partagé. Je suis fier de la personne que tu es devenu, et ton soutien et ton amour sont très précieux pour moi.

A mes grands-parents, qui auraient été très fiers de partager ce moment avec moi, merci pour votre gentillesse, votre amour et tout ce que vous m'avez apporté.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines Giami, Parienti, Assouline, Dangleterre, Lerare pour tous ces moments familiaux de rigolade et de partage, le Doc est fier d'avoir un entourage aussi chaleureux et présent.

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagé des moments, des rigolades et que j'oublie très probablement, désolé pour mon côté Dory.

Enfin,

Merci à Louise, ma Loulou, d'être cette personne si chère à mes yeux. Tu es un ange tombé du ciel, et je remercie la vie de t'avoir fait tomber sur mon chemin. Merci de me soutenir, de me fait rire, de me faire sourire au quotidien. A tes cotés je me sens moi-même et épanoui, et j'ai hâte de partager encore tant de choses. Amore mio.

Table des matières

Résumé.....	17
Introduction	19
Méthode prélèvements	20
Objectifs.....	21
Matériels et methode	22
Population.....	22
Analyse anatomopathologique et biologie moléculaire.....	23
Analyses statistiques	23
Résultats.....	25
Discussion	33
Conclusion	39
Abréviations	40
Bibliographie	41

Résumé

Introduction :

La prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) a été transformée par la découverte des addictions oncogéniques éligibles à des thérapies ciblées. La biopsie transpariétale scannoguidée (BTDM) est la méthode usuelle pour obtenir un diagnostic anatomopathologique et moléculaire par NGS des lésions thoraciques périphériques. Récemment, les biopsies échoguidées (BE) ont montré de bonnes performances diagnostiques pour les lésions thoraciques périphériques, avec des complications qui semblent moindres que celles de la BTDM. La recherche d'addictions oncogéniques via ces deux techniques a été peu rapportée. L'objectif est de comparer les performances en NGS des biopsies échoguidées et scannoguidées pour les cancers bronchopulmonaires périphériques.

Matériels et méthodes :

Dans une étude monocentrique rétrospective au CHU de Tours sur la période de janvier 2019 à septembre 2023, nous avons identifié 262 patients avec un diagnostic par BE ou BTDM de CBNPC de localisations pulmonaires périphériques. Les caractéristiques cliniques (âge, IMC, tabagisme) et tomodensitométriques (emphysème, taille de la lésion) ainsi que les résultats de l'analyse par NGS de ces patients ont été comparés selon la méthode diagnostique (BE ou BTDM). Nous avons également analysé les complications et le délai de réalisation de ces techniques.

Résultats :

Les caractéristiques cliniques du groupe BE (n=181) et du groupe BTDM (n=81) étaient comparables, hormis un IMC supérieur pour les BTDM (24,4 vs 23, $p=0,023$) et un tabagisme inférieur (35 PA vs 40 PA, $p=0,047$). La rentabilité diagnostique histologique ne retrouvait pas de différence (respectivement 89,5 % et 90,12 % pour les BE et BTDM, $p=0,2$). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les analyses de biologie moléculaire, que ce soit par technique ciblée (respectivement 98,04 % vs 98,11 % chez les BE et les BTDM, $p=0,9$) ou par séquençage NGS (79,41 % vs 71,7 % chez les BE et les BTDM, $p=0,3$).

Les BTDM se compliquaient plus fréquemment de pneumothorax non drainés (32,1 % vs 3,87 %, $p < 0,001$) et de saignements (6,17 % vs 1,1 %, $p = 0,031$). L'analyse multivariée pour la survenue de pneumothorax confirmait un OR à 11,6 pour la réalisation de BTDM par rapport à la BE ($p < 0,001$). La réalisation des BE conduisait à un diagnostic plus précoce que les BTDM, avec un délai moyen respectif de 12 et 26 jours ($p < 0,001$).

Conclusion :

La biopsie échoguidée est une méthode fiable, permettant un diagnostic rapide, avec une rentabilité histologique et moléculaire équivalente à celle de la biopsie scannoguidée et une fréquence plus faible de complications.

Introduction :

Généralités

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) représente le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France et la 1^{ère} cause de décès par cancer en 2018, avec un taux de survie moyen à 5 ans de 20%, avec une incidence en hausse chez les femmes. (1,2)

Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) représente 80-90% des CBP (3). Ces cancers sont diagnostiqués à des stades localement avancés ou métastatiques dans 80% avec un mauvais pronostic (4). Il est recommandé une recherche systématique d'addictions oncogéniques.

Ces addictions oncogéniques, dont les plus fréquentes en Europe sont KRAS (20-40%), EGFR (10-15%), BRAF (2-4%), MET (3%) ainsi que les réarrangements ALK (4-5%), ROS-1 (1-2%), sont éligibles à des thérapies ciblées (5) .

Les tissus obtenus par des biopsies sont analysés en immunohistochimie puis en biologie moléculaire (BM). Celle-ci peut être réalisée par 2 méthodes : les techniques ciblées comme le High-Resolution Melt et/ou le Next Generation Sequencing (NGS). Ces 2 techniques ont des seuils de sensibilité de détection de mutation pour lesquels il faut tenir compte du pourcentage de cellules tumorales (> 20% pour les techniques ciblées, >5% pour le NGS) (6,7) et une quantité d'ADN recueillie sur l'échantillon suffisante pour l'analyse en NGS.

Prélèvement histologique

Le prélèvement des masses pulmonaires périphériques repose sur une biopsie transpariétale, réalisée par guidage tomodensitométrique (BTDM) selon les recommandations internationales (8), mais peut également être réalisé par guidage échographique.

La biopsie transpariétale par guidage échographique (BE) de ces lésions est plus récente. Elle a les avantages techniques d'être peu coûteuse, réalisable au lit du patient, non irradiante et d'accessibilité facile. Dans une étude récente rétrospective, Gershman et al. rapportaient une rentabilité de diagnostic histologique de 91,1% et un taux de complications de 1% lors de la réalisation des BE par les pneumologues (9).

Une autre étude rétrospective a comparé la rentabilité pour les BE et les BTDM de lésions pleurales ou périphériques pulmonaires sur 273 patients. Ils retrouvaient une sensibilité pour un diagnostic histologique de 97,1% pour les BE et de 96,5% pour les BTDM (10).

Cependant, à notre connaissance, il n'a pas été étudié de manière comparative la rentabilité des prélèvements par biopsies échoguidées et scannoguidées pour l'obtention de biologie moléculaire des lésions pulmonaires périphériques, hormis un travail initié en 2022 sur le CHU de Tours dans le service de pneumologie (Dr RIVIERE Axelle).

Notre hypothèse est que la biopsie échoguidée (BE) a une rentabilité supérieure à la biopsie scannoguidée (B-TDM) en termes de diagnostic moléculaire des cancers pulmonaires avec contact pariétal.

Description des modalités de prélèvement

Les biopsies échoguidées (BE) et scannoguidées (BTDM) ont été réalisées au CHU de Tours après validation par les pneumologues et radiologues respectivement.

Pour les BE, il était réalisé un arrêt des antiagrégants plaquettaire avec suspension du Clopidogrel 5 jours avant l'examen, tandis que l'acide acétylsalicylique à 75 mg/jr pouvait être maintenu. Les anticoagulants étaient arrêtés conformément aux recommandations et les paramètres de coagulation étaient vérifiés (TP > 50%, plaquettes > 50000/mm³). L'examen était réalisé avec un échographe Philips SPARQ et une sonde convexe ou linéaire. Une stérilisation en quatre étapes, la pose d'un champ stérile et une anesthésie locale à la Xylocaïne 1% diluée était effectuée. Les biopsies étaient réalisées avec une aiguille de 18G, le nombre de prélèvements étant à la discrétion de l'opérateur. Les échantillons étaient conditionnés dans du formaldéhyde pour être envoyés en anatomopathologie. Un contrôle échographique était effectué pour détecter précocement un pneumothorax avec des signes évalués par l'échographie (glissement pleural, point poumon, signe du code barre en mode TM...) ainsi qu'une surveillance clinique de 15 min.

Pour les BTDM, le traitement antiagrégant, y compris l'acide acétylsalicylique était suspendu et des mesures similaires de gestion du risque hémorragique étaient appliquées. L'examen était réalisé en salle de radiologie (scanner) avec des patients

à jeun et perfusés. La procédure d'asepsie et d'anesthésie était comparable à celle des BE. Les biopsies étaient pratiquées avec une aiguille coaxiale de 18G sous contrôle tomodensitométrique, avec un nombre de tirs laissé à l'appréciation de l'opérateur et selon la tolérance du patient. Les prélèvements ont été traités de manière identique. Une hélice précoce au scanner permettait de détecter d'éventuels pneumothorax ou saignements. Enfin, une radiographie thoracique était réalisée après 4h de surveillance clinique et de décubitus strict.

Les pneumothorax diagnostiqués étaient précisés par leur gravité et la nécessité d'un drainage thoracique et les saignements et autres complications étaient relevés.

Objectifs

L'objectif principal est de comparer la rentabilité en termes de diagnostic moléculaire des CBP par biopsie échoguidée (BE) et par biopsie scannoguidée (B-DM).

Le critère de jugement principal est la possibilité de réaliser un NGS se traduisant par un échantillon de tissu pulmonaire comprenant un pourcentage de cellules tumorales > 5% et une concentration d'ADN de l'échantillon suffisante (fixé à >1 ng/μl).

Les objectifs secondaires sont, pour les deux techniques BE et BTDM :

- De comparer la rentabilité des deux techniques pour obtenir un diagnostic anatomopathologique et en immunohistochimie
- De comparer les BE et les BTDM pour le nombre et la nature des complications (pneumothorax iatrogène, pneumothorax drainé, hémorragie)
- De comparer le délai d'accessibilité pour un diagnostic moléculaire
- De comparer la nécessité d'une nouvelle biopsie pour l'obtention de celle-ci en cas d'échec sur un 1er prélèvement.

Matériel et méthodes :

Population

Dans notre étude, nous avons rétrospectivement recueilli tous les dossiers de patients présentant une masse pulmonaire découverte sur une TDM pour lequel une documentation par biopsie écho ou scannoguidée a été réalisée au CHU de l'hôpital Bretonneau à Tours (France), entre janvier 2019 et septembre 2023.

Les patients inclus avaient 18 ans ou plus, une masse pulmonaire périphérique solide avec un contact pariétal de >1cm sur une TDM ou une TEP-TDM et avaient eu une biopsie écho ou scannoguidée avec un diagnostic de cancer bronchopulmonaire. Ont également été inclus les biopsies non contributives avec un diagnostic final de cancer bronchopulmonaire obtenu par une autre méthode de prélèvement (échoendoscopie, chirurgie...), ainsi que les rebiopsies de nouvelles lésions thoraciques de cancer bronchopulmonaire déjà établis dans le cadre d'une progression de la maladie.

Nous avons exclu les patients présentant une biopsie avec un diagnostic non carcinologique (abcès infectieux, pneumopathie organisée...), les diagnostics de cancers non bronchopulmonaires (lymphome, mésothéliome, lésions métastatiques...), les lésions scanographiques non solides (verre dépoli) et les lésions thoraciques biopsiées non parenchymateuses (pleurales, ganglionnaires médiastinales, osseuses...).

Les dossiers ont été recueillis à l'aide du codage CIM-10 et des données présentes sur le DPI du CHU de Tours et inscrits dans un tableau Excel anonymisé où un numéro est attribué à chaque patient de façon aléatoire. Une déclaration auprès de la CNIL a été réalisée et l'étude est enregistrée dans le registre des traitements informatiques du CHU de Tours sous le n°2024_002.

Les données collectées étaient démographiques (âge, sexe, tabagisme, IMC) médicamenteuses (traitement par anti-agrégant plaquettaires ou anticoagulant). Pour tous les patients des 2 groupes, les scanners ont été analysés et nous avons décrit la taille de la lésion (plus grand axe en cm) et la présence d'emphysème péri-lésionnel. Enfin pour toutes les biopsies, ont été précisés le nombre de biopsies réalisées, les

complications et l'obtention d'un diagnostic anatomopathologique et d'un profil moléculaire.

Le délai d'accessibilité à une documentation était calculé (en jours) par la différence entre la date de la première imagerie (TDM ou TEP TDM) et la date de la biopsie.

Analyse anatomopathologique et en biologie moléculaire

Les biopsies étaient considérées comme non contributives lorsqu'elles impliquaient des tissus non pulmonaires (muscle strié, osseux) ou d'inflammation non spécifique avec un diagnostic de cancer bronchopulmonaire sur une seconde biopsie.

Pour les prélèvements contributifs, le laboratoire d'anatomopathologie réalisait une analyse immunohistochimique (IHC).

Pour les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules non épidermoïdes (CBPNPC NE) la plateforme de biologie moléculaire recevait les prélèvements pour des analyses ciblées, puis en NGS si la quantité d'ADN prélevée était suffisante.

Une zone de tissu, variable en taille, était sélectionnée pour évaluer le pourcentage de cellules tumorales. Le seuil de sensibilité minimal pour les techniques ciblées était de 20% de cellules tumorales (%CT), tandis que pour le NGS, il était fixé à 5%CT avec une concentration minimale d'ADN > 1 ng/μl, mesurée par spectrophotométrie ou fluorométrie. Si l'une de ces deux dernières conditions n'était pas remplie pour l'analyse en NGS, l'échantillon était uniquement analysé en technique ciblée.

Pour l'analyse ciblée, la méthode HRM (high resolution melt) était utilisée pour détecter des variants des gènes EGFR, BRAF, et KRAS.

Pour le NGS, les analyses moléculaires étaient réalisées à l'aide des panels TSCA Panel INCa V1 (Illumina) ou QIA Seq Targeted DNA Panel (Qiagen), permettant de rechercher des mutations dans divers gènes, notamment BRAF, EGFR, KRAS, MET.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives comme les caractéristiques générales de la population (tableau 1), le nombre de tirs ou le délai de réalisation des biopsies (tableau 2) sont exprimées en médiane (IQR1-IQR3). Les variables qualitatives comme l'obtention

d'analyse moléculaire en NGS ou en techniques ciblées, ou encore la présence de mutations oncogéniques sont exprimées en effectif (pourcentage).

Concernant les analyses univariées sur la rentabilité en NGS ou sur l'incidence des pneumothorax, les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide d'un test de Student pour les variables paramétriques et d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables non paramétriques.

Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 pour les variables paramétriques et d'un test de Fisher pour les variables non paramétriques.

Concernant l'analyse multivariée, un modèle de régression logistique multiple a été utilisé. Les variables conservées pour l'analyse multivariée sont celles dont la statistique de test était $<0,2$ lors de l'analyse univariée.

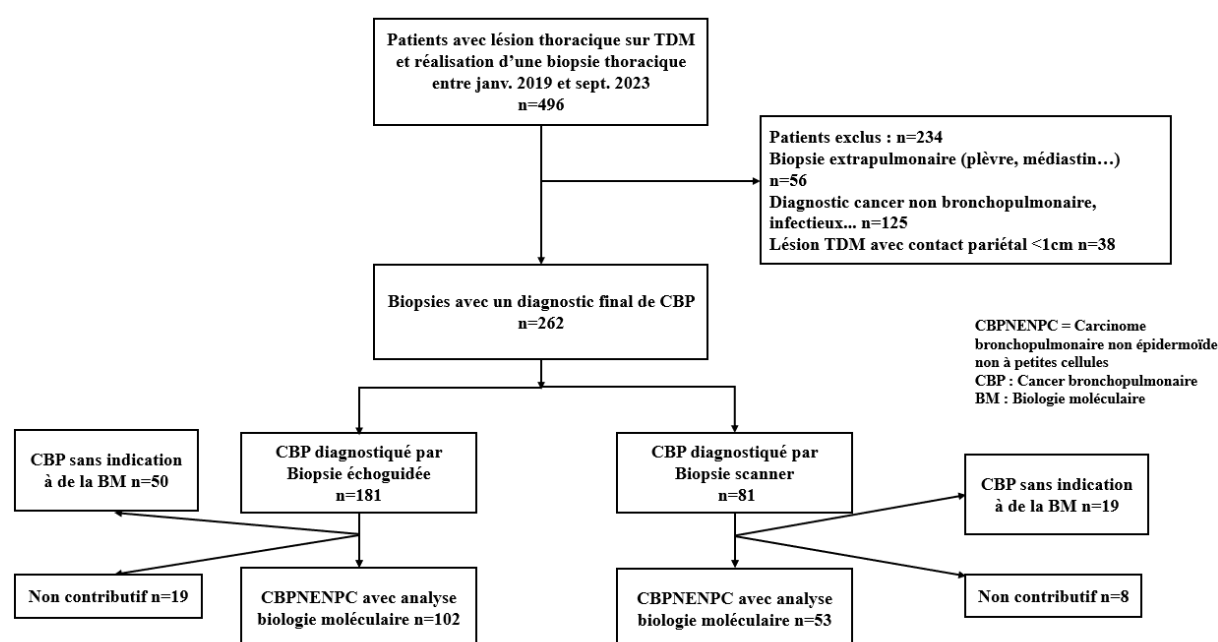
Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats :

Résultats sur la population totale

Entre janvier 2019 et septembre 2023, 496 biopsies de lésions thoraciques ont été réalisées au CHU de Tours. 262 patients ont été inclus, dont 181 ont bénéficié de biopsies échoguidées (BE) et 81 de biopsies scanoguidées (BTDM) avec un diagnostic final de CBP. Le diagramme de flux est présenté en figure 1.

Figure 1 – Diagramme de flux



Cette population avait une moyenne d'âge de 69 ans (IQR : 60-75), constitué principalement d'hommes à 74,43% soit 195 patients contre 25,57% soit 57 femmes. Les caractéristiques générales sont détaillées dans le tableau 1. Il n'existait pas de différence entre les groupes BE et BTDM sur l'âge, le sexe, et l'anti-agrégation plaquettaire au long cours des patients. A noter que l'acide acétylsalicylique 75mg/jr était maintenu dans le groupe BE alors que tous les anti-agrégants étaient arrêtés pour les BTDM. L'IMC moyen était significativement différent avec 23 kg/m² pour les BE contre 24,4 kg/m² pour les BTDM (p= 0,023) de même que le tabagisme avec 40 paquets-année (PA) dans le groupe BE et 35PA dans le groupe BTDM (p= 0,047).

Tableau 1 – Caractéristiques générales population

Caractéristiques	N	Population Total=262	Sous Echo N = 181	Sous Scan N = 81	P-value
Âge	262	69 (60, 75)	69 (61, 76)	68 (60, 75)	0,5
Sexe	262				0,2
Femme		67 (25,57%)	42 (23,20%)	25 (30,86%)	
Homme		195 (74,43%)	139 (76,80%)	56 (69,14%)	
IMC	244	23,6 (20,8, 27,0)	23,0 (20,6, 26,7)	24,4 (22,1, 28,4)	0,023
Tabagisme	251				0,8
Non		19 (7,57%)	14 (8,24%)	5 (6,17%)	
Actif		93 (37,05%)	64 (37,65%)	29 (35,80%)	
Sevré		139 (55,38%)	92 (54,12%)	47 (58,02%)	
Tabagisme (PA)	223	40 (30, 50)	40 (30, 50)	35 (20, 50)	0,047
Antiagrégant plaquettaire	262	76 (29,01%)	49 (27,07%)	27 (33,33%)	0,3

Le délai moyen pour la réalisation d'une biopsie était de 15 jours (IQR : 7-28) avec un délai significativement plus court pour la réalisation des BE de 12 jours (IQR : 6-22), contre 26 jours (IQR : 14-36) pour les BTDM ($p < 0,001$). On note une tendance à la réalisation en 1ère intention des BE à 79,5% contre 66,66% pour les BTDM, sans différence significative ($p = 0,065$). Le nombre de tirs pour les BE était de 4 (IQR : 3-5) contre 3 tirs (IQR : 2-3) pour les biopsies BTDM avec une différence significative ($p < 0,001$). 40,46% des patients présentaient de l'emphysème au scanner, sans différence significative entre les groupes. Il existait une différence significative concernant l'emphysème périlésionnel, présent à 17,68 % dans le groupe BE contre 29,63 % dans le groupe BTDM ($p = 0,029$). Ces résultats sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Modalités de prélèvement et caractéristiques des lésions

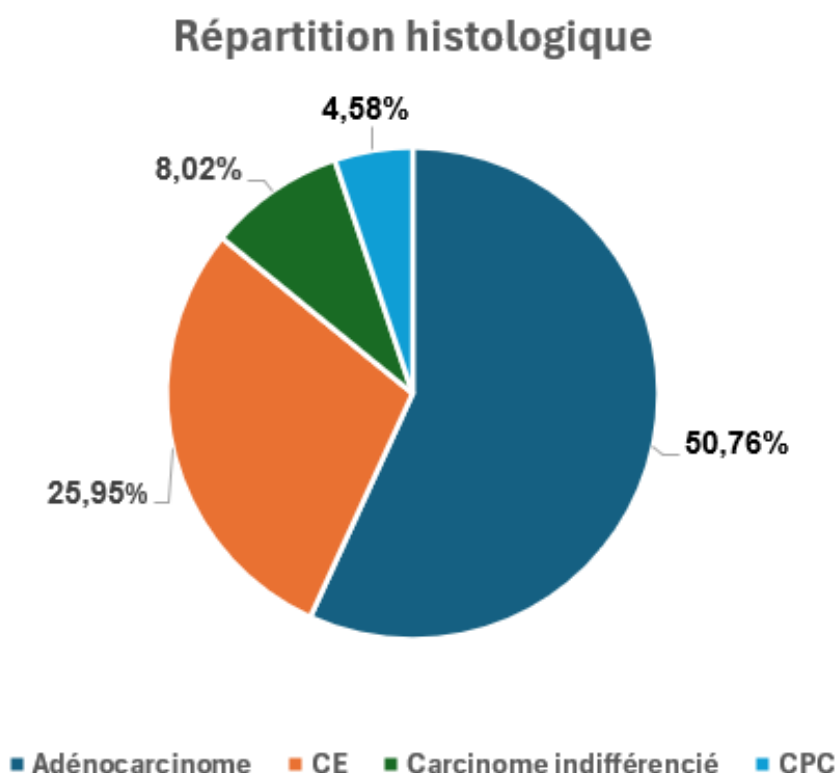
Caractéristiques	N	Population Total=262	Sous Echo N = 181	Sous Scan N = 81	P-value
Délai de réalisation du geste	261	15 (7,28)	12 (6, 22)	26 (14, 36)	<0,001
Nombre de tirs biopsiques	248	4 (3, 5)	5 (4, 5)	3 (2, 3)	<0,001
Numéro de prélèvement	262				0,065
1er		198 (75,57%)	144 (79,56%)	54 (66,66%)	
2ème		61 (23,28%)	35 (19,34%)	26 (32,10%)	
3ème		3 (1,15%)	2 (1,10%)	1 (1,23%)	
Taille (plus grand axe, mm)	261	55 (38, 76)	58 (39, 78)	49 (37, 73)	0,2
Emphysème	262	106 (40,46%)	59 (32,60%)	47 (58,02%)	<0,001
Emphysème péri-lésionnel	262	56 (21,4%)	32 (17,68%)	24 (29,63%)	0,029
Histologie	262				0,2
Adénocarcinome		133 (50,76%)	87 (48,07%)	46 (56,79%)	
Carcinome épidermoïde		68 (25,95%)	48 (26,52%)	20 (24,69%)	
Carcinome Indifférencié		21 (8,02%)	14 (7,73%)	7 (8,64%)	
Carcinome à petites cellules		12 (4,58%)	12 (6,63%)	0 (0,00%)	
CPC + CE		1 (0,38%)	1 (0,55%)	0 (0,00%)	
Non contributif	262	27 (10,31%)	19 (10,50%)	8 (9,88%)	0,2

¹n (%), ²Test fisher; Test Chi-2

Concernant l'histologie des CBP de nos 262 patients, un diagnostic d'adénocarcinome était obtenu pour 133 patients (50,76%), de carcinome épidermoïde pour 68 patients (25,95%), de carcinome indifférencié pour 21 patients (8,02%) et de carcinome à petites cellules pour 12 patients (4,58%) sans différence entre les 2 groupes BE et BTDM (p=0,2) (Figure 2).

Les biopsies échoguidées était non-contributive dans 10,50% des BE et 9,88% des BTDM sans différence significative.

Figure 2 – Répartition histologique



Résultats sur le sous-groupe éligible à la biologie moléculaire

Au total, 155 patients avaient un diagnostic de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules non épidermoïde (CBPNPC NE) éligible à une analyse complémentaire en biologie moléculaire.

Il n'existait pas de différence entre les groupes concernant l'âge, le sexe, le tabagisme ou l'anti-agrégation plaquettaire. Comme dans la population générale, il existait un IMC plus important dans les BTDM (24,2 vs 22,6, $p=0,023$). Le délai de réalisation de la biopsie était plus court (11j vs 22j, $p<0,001$) et le nombre de biopsies plus important (5 vs 3, $p<0,001$) dans le groupe BE. Il était retrouvé significativement plus d'emphysème dans le groupe BTDM (37,2% vs 58,4%, $p=0,012$) mais pas d'avantage d'emphysème péri-lésionnel (17,6% vs 30,1%, $p=0,073$) (tableau 3).

Tableau 3 – Caractéristiques sous-groupe CBPNC NE, BE vs BTDM

Caractéristiques	N	Sous Echo N = 102	Sous Scan N = 53	p-value
Age	155	67 (59, 74)	68 (60, 73)	>0,9
Sexe	155			0,4
F		26 (25,49%)	17 (32,08%)	
H		76 (74,51%)	36 (67,92%)	
IMC	144	22,6 (20,6, 25,6)	24,2 (22,1, 28,2)	0,023
Tabagisme	150			0,6
Non		10 (10,31%)	3 (5,66%)	
Actif		37 (38,14%)	19 (35,85%)	
Sevré		50 (51,55%)	31 (58,49%)	
Tabagisme (PA)	133	40 (30, 50)	30 (27, 45)	0,2
Antiagrégant plaquettaire	155	19 (18,63%)	16 (30,19%)	0,10
Délai de réalisation	154	11 (6, 19)	22 (14, 33)	<0,001
Taille (plus grand axe, mm)	154	58 (40, 78)	48 (35, 71)	0,092
Nombre de tirs biopsiques	150	5 (4, 6)	3 (2, 3)	<0,001
Emphysème	155	38 (37,25%)	31 (58,49%)	0,012
Emphysème périlésionnel	155	18 (17,65%)	16 (30,19%)	0,073

1n (%); Mediane (IQR), ²Test fisher; Test Chi-2, Test de Mann-Whitney-Wilcoxon

Concernant la biologie moléculaire, il n'y avait pas de différence significative pour les analyses par technique ciblée (98,04% des BE vs 98,11% des BTDM, $p > 0,9$) et pour les analyses par séquençage NGS avec 79,41% des BE, contre 71,70% pour les BTDM ($p=0,3$). Comme attendu pour la réalisation d'une analyse moléculaire par NGS, le pourcentage de cellules tumorales (%CT) était >5% pour tous les prélèvements. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes du nombre de patients avec un %CT >20% (BE 93,94% vs 95,92%). Une mutation KRAS était retrouvée chez 39% des patients et était significativement plus fréquente dans le groupe BE (40,4% vs 29,41%, $p=0,049$) ainsi que pour les mutations du gène STK11 (19,79% vs 7,69%, $p=0,052$). Les autres mutations, telles que EGFR, MET et ALK, ne montraient pas de différences significatives entre les groupes. En immunohistochimie il n'existait pas de différence pour l'expression du marqueur PD-L1 ($p=0,6$) (tableau 4.1).

Tableau 4.1 – Analyse moléculaire des CBPNC

Caractéristiques	N	Diagnostic CBPNCNE N= 155	Sous Echo N = 102	Sous Scan N = 53	P- value
Immunohistochimie	155	155 (100%)	102 (100%)	53 (100%)	>0,9
Pourcentage cellules tumorales	148				>0,9
5-20%		8 (5,41%)	6 (6,06%)	2 (4,08%)	
>20%		140 (94,59%)	93 (93,94%)	47 (95,92%)	
Biologie moléculaire	155				
Non réalisée		3 (1,94%)	2 (1,96%)	1 (1,89%)	
Technique ciblée		152 (98,6%)	100 (98,04%)	52 (98,11%)	>0,9
NGS		119 (76,77%)	81 (79,41%)	38 (71,70%)	0,3
PDL1	155				0,6
<1%		1 (0,65%)	30 (29,41%)	11 (20,75%)	
1-50%		41 (26,4%)	38 (37,25%)	23 (43,40%)	
>50%		61 (39,3%)	33 (32,35%)	19 (35,85%)	
KRAS	151	61 (40,4%)	46 (46,00%)	15 (29,41%)	0,049
EGFR	152	4 (2,63%)	2 (2,00%)	2 (3,85%)	0,6
STK11	148	23 (15,5%)	19 (19,79%)	4 (7,69%)	0,052
MET	148	8 (5,41%)	4 (4,17%)	4 (7,69%)	0,5
ROS	151	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
ALK	153	2 (1,31%)	1 (0,99%)	1 (1,92%)	>0,9

¹n (%), ²Test fisher; Test Chi-2

Concernant l'analyse univariée (tableau 4.2), la possibilité de réaliser une analyse NGS était significativement associée avec le nombre de tirs biopsiques, médiane de 4 tirs contre 3 (p=0,022). En revanche, il n'existait pas d'association concernant l'IMC, la taille de la lésion, ou le pourcentage de cellules tumorales.

Tableau 4.2 – Analyse univariée sur le NGS

Caractéristiques	N	Pas de NGS N= 33	NGS N = 119	p-value
Pourcentage cellules tumorales	148			0,4
5-20%		3 (9,68%)	5 (4,27%)	
>20%		28 (90,32%)	112 (95,73%)	
Nombre de tirs biopsies	147	3 (3, 5)	4 (3, 5)	0,022
Taille (plus grand axe, mm)	151	54 (41, 76)	53 (37, 76)	>0,9
IMC	141	23,1 (21,4 , 27.3)	23,1 (20,7, 26,0)	0,4

1n (%); Médiane (IQR), ²Test fisher; Test Chi-2, Test de Mann-Whitney-Wilcoxon

Complications

La réalisation des BTDM était plus fréquemment associée à des complications avec 39,51% contre 6,63% pour les BE (p<0,001). Il existait une association plus fréquente de pneumothorax non drainés dans le groupe BTDM de 32,10% contre 3,87% pour les BE (p<0,001), et de saignements 6,17% contre 1,10%, (p=0,031). Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour les autres complications avec cependant une tendance pour les pneumothorax nécessitant un drainage (1,66% VS 4,94%, p=0,2). (Tableau 5).

Tableau 5 – Complications

Caractéristiques	N	Sous Echo N = 181	Sous Scan N = 81	p-value
Toute complication	262	12 (6,63%)	32 (39,51%)	<0,001
Type de complication	44			0,066
PNO non drainé		4 (33,33%)	22 (68,75%)	
PNO drainé		3 (25,00%)	4 (12,50%)	
Saignement sans traitement		2 (16,67%)	5 (15,62%)	
Pneumothorax	262	7 (3,87%)	26 (32,10%)	<0,001
Pneumothorax drainé	262	3 (1,66%)	4 (4,94%)	0,2
Saignement	262	2 (1,10%)	5 (6,17%)	0,031
Pneumothorax ou Saignement	262	9 (4,97%)	31 (38,27%)	<0,001

¹n (%), ²Test fisher; Test Chi-2

Concernant les facteurs associés à la survenue d'un pneumothorax, en analyse univariée (tableau 5.1) il n'est pas retrouvé d'association significative avec la présence d'emphysème ($p=0,078$) ou d'emphysème péri lésionnel ($p=0,073$). En revanche, la petite taille était associée à la survenue d'un pneumothorax ($p=0,008$).

Tableau 5.1 – Analyse univariée sur le risque de pneumothorax

Caractéristiques	N	Pas de PNO N = 229	PNO N = 33	P-value
Geste	262			<0,001
Sous Echo		174 (75,98%)	7 (21,21%)	
Sous Scan		55 (24,02%)	26 (78,79%)	
Emphysème	262	88 (38,43%)	18 (54,55%)	0,078
Emphysème péri lésionnel	262	45 (19,65%)	11 (33,33%)	0,073
Taille (plus grand axe, mm)	261	57 (40,78)	42 (30,54)	0,008

1n (%); Median (IQR), 2Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

Pour évaluer la force d'association des paramètres qui semblent favoriser un pneumothorax identifié dans l'analyse univariée, nous avons réalisé une analyse multivariée (tableau 5.2). Les BTDM sont largement associées au risque de pneumothorax avec un odds ratio (OR) de 11,6 ($p < 0,001$). La taille de la lésion est également associée à la survenue de pneumothorax avec un $OR=0,98$ ($p=0,025$). Les facteurs tels que l'emphysème et l'emphysème péri lésionnel n'ont pas montré d'association significative, respectivement ($p = 0,6$) et ($p = 0,4$).

Tableau 5.2 – Analyse multivariée sur le pneumothorax

Caractéristiques	OR ¹	95% CI ¹	P-value
Geste			
Sous Echo	—	—	
Sous Scan	11,6	4,85 ; 31,2	<0,001
Emphysème	0,76	0,25 ; 2,14	0,6
Emphysème péri lésionnel	1,71	0,56 ; 5,50	0,4
Taille Lésion	0,98	0,96 ; 0,99	0,025

¹OR = Odds Ratio, CI = Intervalle de confiance

Discussion

Notre étude est une des premières à avoir comparé la rentabilité en biologie moléculaire des biopsies transpariétales pour les CBP. Nous avons retrouvé une tendance non significative à une analyse contributive en NGS plus élevée pour les BE (79,41% vs 71,70%, $p=0,3$). La rentabilité diagnostique en histologie n'était pas différente entre les 2 techniques de prélèvements avec 89,50% pour les BE et 90,12% pour les BTDM. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature sur les biopsies échoguidées des CBP (10,11).

Concernant la répartition histologique des cancers, notre étude retrouve un nombre inférieur de cancer à petites cellules (CPC) de 4,58% comparativement aux 14% et au 11,5% de CPC des données épidémiologiques mondiales (12) et françaises (1). Ceci peut s'expliquer par la topographie médiastinale prédominante des CPC alors que nous avons étudiés uniquement des lésions parenchymateuses périphériques. Un diagnostic d'adénocarcinome a été établi chez 50,76 % de nos patients, comparable aux données de la littérature qui retrouvent une fréquence de 42 à 56% en France, de même pour les diagnostics de CE à 25,9% comparable aux 26,7% de CE diagnostiqué en France (13).

Les recommandations internationales et nationales préconisent la recherche systématique des addictions oncogéniques par NGS pour tous les CBP éligibles. Malgré ces recommandations, ce type de technique de biologie moléculaire n'est accomplie que pour 50% des CBPNC recevant un traitement systémique (4). Une étude prospective de Griesinger et al. de 2020 a retrouvé une analyse moléculaire effectuée (au moins une mutation recherchée) pour 90% des adénocarcinomes (ADK) mais seulement 38,7% ont bénéficié d'un panel NGS (14). Ces pourcentages semblent expliqués dans les deux travaux par deux facteurs principaux : l'initiation d'un traitement systémique rapidement devant des cancers réputés agressifs sans attendre les résultats des analyses moléculaires ayant des délais parfois longs (4) et surtout par l'insuffisance ou l'épuisement du matériel tumoral (cause retrouvée pour 27% des ADK (14)).

Ce matériel génomique insuffisant peut être lié à la faible taille ou à la pauvreté cellulaire des prélèvements. Parmi les facteurs influençant la qualité et la

quantité de matériel génomique, la méthode de prélèvement a été montrée comme un élément significatif par Kunimasa et al. qui a retrouvé une moyenne de 80 ng/μl d'ADN pour les biopsies transbronchiques ou les BTDM, contre seulement 10 ng/μl pour les EBUS (15). Dans cette étude les BE n'avait pas été étudiées.

Concernant spécifiquement les biopsies transpariétales à l'aiguille, Sabir et al. en 2017 ont retrouvé un taux de réussite d'obtention de NGS de 69,9% sous scanner, comparable à nos résultats (71,7%) (16). Elsakka et al. en 2022 ont rapporté un NGS réalisé de 77% avec un %CT de 20% pour les BTDM comme dans notre étude (17). D'autres études retrouvent des résultats différents, ainsi Diep et al. en 2023, ont retrouvé une rentabilité moléculaire de 33,3% chez 45 patients avec BTDM, cela peut s'expliquer par un panel NGS différent requérant d'avantage d'ADN (18).

Un autre paramètre influant sur l'obtention de NGS semble être le calibre de l'aiguille. Diep et al. ont retrouvé une sensibilité en NGS de 90% et 33% pour des aiguilles de 18G et 20G respectivement utilisées lors de BTDM (18). Cette variabilité selon le diamètre de l'aiguille a également été rapportée par Elsakka et al. avec une sensibilité de 59% pour le 18G et de 41% pour le 20G (17). Il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'obtention de biologie moléculaire lors des BE en fonction du calibre de l'aiguille, toutefois une étude n'a pas retrouvé de différence en terme de diagnostic histologique entre des aiguilles de 18 ou 20G lors de BE (24). Ce paramètre n'a pas eu d'influence dans notre étude, les BE et BTDM étant réalisées avec le même modèle d'aiguille de 18G.

Nous n'avons pas retrouvé d'article s'étant intéressé à la rentabilité en biologie moléculaire des BE transpariétales pour l'exploration des CBP. Dans d'autres indications de BE peu de données ont été rapportées. Une étude a montré une rentabilité pour du NGS dans 98% sur 42 lésions métastatiques superficielles de CBP (cutanées ou osseuses) biopsiées par échographie (11). Ces résultats ne peuvent pas être comparés avec notre étude du fait de l'absence de biopsie parenchymateuse, toutefois cela confirme la faisabilité et la qualité des prélèvements échoguidés pour la biologie moléculaire par NGS.

A notre connaissance il ne semble pas exister de travaux comparant la rentabilité moléculaire de ces deux techniques de biopsie transpariétale. Dans notre étude une analyse par NGS a pu être réalisée pour 79,41% des BE et 71,70% des BTDM, avec une tendance en faveur des biopsies échoguidées sans significativité ($p = 0,3$). Cette tendance pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs favorables lors des prélèvements sous échographie permettant l'obtention d'un ADN tumoral en qualité et quantité supérieur. D'abord, l'échographie est une imagerie en temps réel, offrant l'avantage de cibler avec plus de précision les zones contenant un tissu carcinologique vivant et en évitant les zones nécrotiques repérables à leur aspect hypoéchogène et avasculaire. Ensuite, le taux de complications, notamment de pneumothorax, nettement réduit dans le groupe échographie permet de réaliser davantage de tirs biopsiques, la survenue d'un pneumothorax interrompant la procédure. Nous avons retrouvé un nombre significativement plus important de tirs dans le groupe BE, permettant probablement d'obtenir plus de quantité de matériel histologique, même si il n'a pas été réalisé d'évaluation quantitative de l'ADN. Ceci est appuyé par les résultats de notre analyse univariée qui retrouve uniquement le nombre de tirs biopsiques ($p=0,022$) comme facteur associé à la possibilité de réaliser une technique en NGS.

Nous avons retrouvé un pourcentage de cellules tumorales $> 20\%$ pour 94,59% de nos biopsies sans différence entre les 2 groupes. On retrouvait 95,92% de CT $>20\%$ dans les BTDM, supérieur aux 77% de CT $>20\%$ des biopsies transpariétales de l'étude d'Elsakka et al. (17), sans comparatif possible sur les biopsies échoguidées. Cela pourrait s'expliquer par des méthodes de conservations et d'analyse des prélèvements différents, par la variabilité inter-opérateurs des cytologistes et les recommandations et classifications variables selon les pays (19).

Nous avons par ailleurs observé une fréquence significativement plus élevée de mutations KRAS dans le groupe BE (40,4%) que dans le groupe B-TDM (29,41%) et une tendance plus fréquente à des mutations STK11 (19,79% vs 7,69%, $p = 0,052$). La fréquence de ces mutations dans notre étude est toutefois comprise entre les valeurs basses et hautes des données de la littérature (20).

Nos résultats sont à l'inverse différents de la littérature pour la mutation EGFR retrouvé chez 2% de nos patients contre 14% en Europe (21). Cette différence pourrait s'expliquer par notre population composée de 92,5% de tabagique actif ou sevré et de 74,5% d'hommes pour une mutation principalement retrouvée chez les femmes et les non tabagiques (21).

La biopsie sous échographie présente plusieurs avantages par rapport à celle sous scanner quand la localisation de la lésion laisse le choix entre ces deux techniques de prélèvement.

Tout d'abord, nous avons observé un délai significativement plus court de 14 jours pour la réalisation des BE comparativement aux BTDM. L'étude de Mychajlowycz retrouve également une différence avec un délai plus bref de 10,9 jours (22). Cela peut s'expliquer par une disponibilité plus importante des échographes par rapport aux scanners. Par ailleurs dans notre étude, les biopsies écho étaient réalisées par les pneumologues du service prenant en charge le patient porteur d'un CBP sans recourir à un service extérieur de radiologie. Cela permet de fluidifier le circuit patient et donc d'accélérer la prise en charge dans un contexte de tension sur les ressources en scanner et radiologues interventionnels.

Ensuite dans les BE, la majorité de nos complications étaient mineures avec peu d'impact clinique sur nos patients. Nous avons retrouvé une incidence de pneumothorax drainé de 1,6%. Ceci se rapproche des données de l'étude de Laursen et al. en 2016 (23) avec un taux de pneumothorax drainé de 1,5% (23). Nous avons retrouvé un taux de pneumothorax de 3,87% inférieur au taux de 15% de Lemieux et Al en 2021 (24). Les hémorragies intra-parenchymateuses de cette étude étaient de 2% et sont comparable à la survenue de 1,1% de saignement dans nos BE, possiblement sous-estimé comparativement au groupe scannoguidée du fait de la détection limitée des hémorragies intra-parenchymateuse à l'échographie. Dans notre analyse multivariée, seuls la taille de la lésion ($p=0,008$) et le type de geste effectué (BE vs BTDM) sont retrouvés comme facteur de survenue d'un pneumothorax. Un élément que nous n'avons pas analysé est la longueur du contact pariétal. Lemieux et al. ont ainsi montré que le risque de pneumothorax augmentait avec la longueur

décroissante du contact pariétal de la lésion. La réalisation du prélèvement par BTDM, était associé dans notre étude à davantage de pneumothorax avec un OR de 11,6 et un taux de pneumothorax non drainé de 32,1%. Cependant, le recours à un drainage du pneumothorax n'était réalisé que pour 4,94% sans différence significative avec la BE (1,66%, $p=0,2$). Ces données sur la BTDM étaient similaires à l'étude d'Elsakka et Al retrouvant 6,1% de PNT drainé.

Enfin la prise en charge ambulatoire, l'absence de recours au scanner, les moindres complications sont également en faveur de l'échographie sur le versant médico-économique.

Limites

Notre étude présente plusieurs limites.

D'abord, la nature rétrospective et monocentrique de notre étude est susceptible d'introduire des biais dans la sélection des patients et la collecte des données.

Les biopsies étaient réalisées par des opérateurs différents, radiologue pour les BTDM et pneumologues pour les BE avec des pratiques variables tant sur l'abord des lésions, que sur le nombre de tirs biopsiques, avec des opérateurs expérimentés et en formation dans les deux groupes. Certaines lésions avec un caractère suspect, ou avec un échec de documentation antérieure pouvaient être soumis à davantage de biopsies.

Il était retrouvé davantage d'emphysème péri-lésionnel dans les BTDM pouvant limiter les radiologues sur le nombre de biopsies et sur l'obtention de matériel tumorale dans l'optique de diminuer le risque de complications. Cependant nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'emphysème péri-lésionnel et les pneumothorax post-biopsies.

Un détail des caractéristiques échographiques comme la profondeur, la taille du contact pariétal ou la mobilité de la lésion, que nous n'avons pas recueilli, aurait pu être des facteurs intéressants pour évaluer l'impact sur la rentabilité et les complications.

Pour nos critères de jugements, nous avons utilisé des paramètres descriptifs et semi-quantitatifs que sont : la réalisation possible ou non d'une analyse en biologie

moléculaire et le pourcentage de cellules tumorales. Une quantification précise de l'ADN tumoral par échantillons, ou encore une mesure de la taille, du poids et des caractéristiques des carottes biopsiques auraient été des éléments plus objectifs pour comparer la qualité des biopsies.

Perspectives

Notre étude n'a pas permis d'objectiver une rentabilité significativement plus importante des biopsies échoguidées comparativement au scanner en termes de diagnostic moléculaire. Dans un but d'optimiser et de mieux comprendre les facteurs de rentabilité diagnostique des biopsies transthoraciques, il serait intéressant de réaliser une étude comparative multicentrique, prospective avec davantage de critères anatomopathologiques objectifs (quantification et qualité des prélèvements).

L'obtention de NGS dans les biopsies pulmonaires est corrélée à deux principaux facteurs : la qualité et la quantité d'ADN obtenu. Toutefois, l'hétérogénéité des méthodes d'analyses en biologie moléculaire rend difficile les comparaisons entre les études comme détaillés plus haut. La standardisation des techniques ou des critères de qualité des analyses en biologie moléculaire permettrait de mener des études comparatives plus robustes afin d'identifier les facteurs influençant la possibilité de réalisation d'un NGS.

La quantité d'ADN dépend du volume de tissu pulmonaire récolté durant l'extraction qui est corrélé à la taille des échantillons prélevés mais également à la densité cellulaire du prélèvement (différent du %CT) qui varie selon l'histologie de la tumeur.

Les facteurs qui permettraient d'accroître la quantité d'ADN tumoral seraient une augmentation du nombre de tirs biopsies comme notre étude le retrouve ou l'utilisation d'aiguilles de calibre supérieure (18).

Par ailleurs, concernant la qualité de l'ADN, la compartimentalisation des prélèvements avec une fixation en formol et une fixation par congélation, pourrait être une piste pour optimiser la rentabilité d'un diagnostic moléculaire. En effet, la fixation au formol, bien que largement utilisé, induit des acides nucléiques de qualité altérée par des réactions chimiques et par rupture des brins conduisant à des fragments ADN ou ARN plus courts (25). La qualité de l'ADN extraite est significativement améliorée par la réalisation d'une congélation du tissu frais par azote liquide. (26) La réalisation

d'une analyse moléculaire étant conditionnée par la qualité de l'ADN, il semble donc intéressant d'envisager des envois distincts en formol et à l'état frais avec congélation secondaire, sous réserve d'avoir suffisamment de matériel prélevé. Le plus grand nombre de tirs biopsiques réalisés lors des BE par rapport aux BTDM pourrait également être un facteur faisant préférer l'échographie pour le prélèvement des lésions pulmonaires périphériques mais cela doit faire l'objet d'une étude complémentaire prospective.

Conclusion

Notre étude montre une rentabilité diagnostique histologique, immunohistochimique et en biologie moléculaire similaire entre la réalisation des prélèvements sous échoguidage ou scannoguidage. Toutefois il existe une tendance à davantage d'utilisation de la technique NGS pour le groupe échoguidé. Les complications étaient plus nombreuses dans le groupe scanner avec des délais d'accès au prélèvement plus long que pour le groupe échoguidé.

Abréviations

AAP : antiagrégant plaquettaire
ALK : anaplastic lymphoma kinase
ADK : adénocarcinome
BE : biopsie échoguidée
BTDM : biopsie scannoguidée (sous TDM)
CE : carcinome épidermoïde
CBP : cancer broncho pulmonaire
CBPNC : cancer broncho pulmonaire non à petites cellules
CBPNCNE : cancer broncho pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde
CHU : centre hospitalo-universitaire
CPC : cancer broncho pulmonaire à petites cellules
DPI : dossier patient informatisé
EGFR : endothelial growth factor receptor
HRM : high resolution melt
IC : intervalle de confiance
IMC : index de masse corporelle
IHC : immunohistochimie
NGS : new generation sequencing
OR : odd ratio
PA : paquet-années
PD-L1 : programmed death-ligand 1
PNT : pneumothoraxTDM : tomodensitométrie
TM : time motion
%CT : pourcentage de cellules tumorales

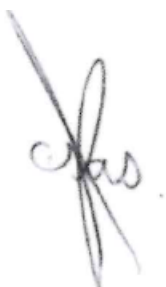
Bibliographie

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides.
2. Lapôtre-Ledoux B, Benedicte LL, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, Woronoff AS, et al. // MAIN CANCERS INCIDENCE IN METROPOLITAN FRANCE IN 2023 AND TRENDS SINCE 1990.
3. Global cancer statistics, 2012 - Torre - 2015 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262>
4. Robert NJ, Espirito JL, Chen L, Nwokeji E, Karhade M, Evangelist M, et al. Biomarker testing and tissue journey among patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving first-line therapy in The US Oncology Network. *Lung Cancer*. 1 avr 2022;166:197-204.
5. Sholl L. Molecular diagnostics of lung cancer in the clinic. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. oct 2017 [cité 16 juin 2024];6(5). Disponible sur: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/15240>
6. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. nov 2013;31(11):1023-31.
7. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing–Based Oncology Panels. *J Mol Diagn JMD*. mai 2017;19(3):341-65.
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 avr 2023;34(4):339-57.
9. Gershman E, Vaynshteyn I, Freidkin L, Pertzov B, Rosengarten D, Kramer MR. Marked safety and high diagnostic yield of freehand ultrasound-guided core-needle biopsies performed by pulmonologists. *Thorac Cancer*. juin 2022;13(11):1577-82.
10. Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F, Truini M, Serafini G, Sardanelli F, et al. Pleural and Peripheral Lung Lesions: Comparison of US- and CT-guided Biopsy. *Radiology*. mars 2013;266(3):930-5.
11. Livi V, Paioli D, Cancellieri A, Betti S, Natali F, Ferrari M, et al. Diagnosis and Molecular Profiling of Lung Cancer by Percutaneous Ultrasound-Guided Biopsy of Superficial Metastatic Sites Is Safe and Highly Effective. *Respiration*. 2021;100(6):515-22.

12. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* [Internet]. 22 janv 2019 [cité 14 août 2024];85(1). Disponible sur: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/10.5334/aogh.2419>
13. Fervers B, Clin B, Pairon JC. Épidémiologie du cancer du poumon en France: Epidemiology of lung cancer in France. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2023;15(2, Supplement 1):2S5-9.
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 1 févr 2021;152:174-84.
15. Kunimasa K, Matsumoto S, Nishino K, Honma K, Maeda N, Kuhara H, et al. Comparison of sampling methods for next generation sequencing for patients with lung cancer. *Cancer Med*. 10 mars 2022;11(14):2744-54.
16. Sabir SH, Krishnamurthy S, Gupta S, Mills GB, Wei W, Cortes AC, et al. Characteristics of percutaneous core biopsies adequate for next generation genomic sequencing. *PLoS ONE*. 27 déc 2017;12(12):e0189651.
17. Elsakka A, Petre EN, Ridouani F, Ghosn M, Bott MJ, Husta BC, et al. Percutaneous Image-Guided Biopsy for a Comprehensive Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing in Primary Lung Cancer: Safety, Efficacy, and Predictors of Outcome. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 25 août 2024];3(6). Disponible sur: [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(22\)00066-2/fulltext#relatedArticles](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(22)00066-2/fulltext#relatedArticles)
18. Diep R, MacDonald M, Cooper R, Grzegorzczak A, Rakocovic R, Chang CF, et al. Biopsy Method and Needle Size on Success of Next-Generation Sequencing in NSCLC: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 1 avr 2023 [cité 24 août 2024];4(4). Disponible sur: [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(23\)00036-X/fulltext](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(23)00036-X/fulltext)
19. Lhermitte B, Egele C, Weingertner N, Ambrosetti D, Dadone B, Kubiniek V, et al. Adequately defining tumor cell proportion in tissue samples for molecular testing improves interobserver reproducibility of its assessment. *Virchows Arch*. janv 2017;470(1):21-7.
20. Pons-Tostivint E, Lugat A, Fontenau JF, Denis MG, Bennouna J. STK11/LKB1 Modulation of the Immune Response in Lung Cancer: From Biology to Therapeutic Impact. *Cells*. nov 2021;10(11):3129.
21. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 12 oct 2016;7(48):78985-93.
22. Mychajlowycz M, Alabousi A, Mironov O. Ultrasound- Versus CT-Guided Subpleural Lung and Pleural Biopsy: An Analysis of Wait Times, Procedure Time, Safety, and Diagnostic Adequacy. *Can Assoc Radiol J*. 1 nov 2021;72(4):883-9.

23. Laursen CB, Naur TMH, Bodtger U, Colella S, Naqibullah M, Minddal V, et al. Ultrasound-guided Lung Biopsy in the Hands of Respiratory Physicians: Diagnostic Yield and Complications in 215 Consecutive Patients in 3 Centers. *J Bronchol Interv Pulmonol*. juill 2016;23(3):220.
24. Lemieux S, Kim T, Pothier-Piccinin O, Racine LC, Firoozi F, Drolet M, et al. Ultrasound-guided transthoracic needle biopsy of the lung: sensitivity and safety variables. *Eur Radiol*. nov 2021;31(11):8272-81.
25. Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S. Effect of Fixatives and Tissue Processing on the Content and Integrity of Nucleic Acids. *Am J Pathol*. déc 2002;161(6):1961-71.
26. Hostein I, Stock N, Soubeyran I, Marty M, De Mascarel I, Bui M, et al. Nucleic Acid Quality Preservation by an Alcohol-based Fixative: Comparison With Frozen Tumors in a Routine Pathology Setting. *Diagn Mol Pathol*. mars 2011;20(1):52-62.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jas.' with a large, stylized flourish above the letters.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

GIAMI Maxime

45 pages

Résumé :

La prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) a été transformée par la découverte des addictions oncogéniques éligibles à des thérapies ciblées. La biopsie transpariétale scannoguidée (BTDM) est la méthode usuelle pour obtenir un diagnostic anatomopathologique et moléculaire par NGS des lésions thoraciques périphériques. Récemment, les biopsies échoguidées (BE) ont montré de bonnes performances diagnostiques pour les lésions thoraciques périphériques, avec des complications qui semblent moindres que celles de la BTDM. La recherche d'addictions oncogéniques via ces deux techniques a été peu rapportée. L'objectif est de comparer les performances en NGS des biopsies échoguidées et scannoguidées pour les cancers bronchopulmonaires périphériques.

Dans une étude monocentrique rétrospective au CHU de Tours sur la période de janvier 2019 à septembre 2023, nous avons identifié 262 patients avec un diagnostic par BE ou BTDM de CBNPC de localisations pulmonaires périphériques. Les caractéristiques et tomодensitométriques ainsi que les résultats de l'analyse par NGS de ces patients ont été comparés selon la méthode diagnostique (BE ou BTDM). Nous avons également analysé les complications et le délai de réalisation de ces techniques.

Les caractéristiques cliniques du groupe BE (n=181) et du groupe BTDM (n=81) étaient comparables, hormis un IMC supérieur pour les BTDM (24,4 vs 23, $p=0,023$) et un tabagisme inférieur (35 PA vs 40 PA, $p=0,047$). La rentabilité diagnostique histologique ne retrouvait pas de différence (respectivement 89,5 % et 90,12 % pour les BE et BTDM, ($p=0,2$)). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les analyses de biologie moléculaire, que ce soit par technique ciblée (respectivement 98,04 % vs 98,11 % chez les BE et les BTDM, $p=0,9$) ou par séquençage NGS (79,41 % vs 71,7 % chez les BE et les BTDM, $p=0,3$). Les BTDM se compliquaient plus fréquemment de pneumothorax non drainés (32,1 % vs 3,87 %, $p<0,001$) et de saignements (6,17 % vs 1,1 %, $p=0,031$). L'analyse multivariée pour la survenue de pneumothorax confirmait un OR à 11,6 pour la réalisation de BTDM par rapport à la BE ($p<0,001$). La réalisation des BE conduisait à un diagnostic plus précoce que les BTDM, avec un délai moyen respectif de 12 et 26 jours ($p<0,001$).

La biopsie échoguidée est une méthode fiable, permettant un diagnostic rapide, avec une rentabilité histologique et moléculaire équivalente à celle de la biopsie scannoguidée et une fréquence plus faible de complications.

Mots clés : biologie moléculaire, biopsie transthoracique, échographie, cancer bronchopulmonaire, pneumothorax

Jury :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM

Directeur de thèse : Docteur Thomas FLAMENT

Membres du Jury : Docteur Mathilde CANCEL
Docteur Timothée BLIN
Docteur Mathias TALLEGAS

Date de soutenance : 18/10/2024