



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Echo-endoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille

Décembre 2014

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 35

Table des matières

Abréviations et acronymes	4
1. Contexte	5
1.1 La demande.....	5
1.2 Rappel de la classification des ganglions lymphatiques médiastinaux	6
1.3 L'EBUS-TBNA : description de la technique	8
1.4 Les techniques alternatives et complémentaires à l'EBUS-TBNA	13
1.5 Les conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	16
2. La méthode de travail retenue	17
2.1 Stratégie de recherche bibliographique	17
2.2 Critères de sélection.....	17
2.3 Sélection bibliographique	18
2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée.....	18
3. Intérêt de la technique par indication.....	19
3.1 Stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer bronchique.....	19
3.2 Diagnostic en cas de suspicion de cancer de poumon.....	27
3.3 Exploration de masses médiastinales.....	29
3.4 Exploration de masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique	30
3.5 Diagnostic de lymphome	31
3.6 Suspicion de sarcoïdose	32
3.7 <i>Re-staging</i> des CBNPC : notamment la prise en charge des CBNPC au stade IIIaN2	34
3.8 Exploration des ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extrathoracique.....	35
3.9 Autres indications revendiquées : diagnostic devant toutes adénopathies médiastinales de manière générale, y compris les ganglions liés à la granulomatose ou à la tuberculose	36
4. Sécurité de la technique.....	37
Conclusion.....	40
Annexe 1. Recherche documentaire.....	41
Annexe 2. Données des méta-analyses identifiées.....	44
Annexe 3. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR des six méta-analyses retenues et de trois revues systématiques de la littérature	50
Annexe 4. Les travaux des agences HTA	54
Annexe 5. Données des recommandations identifiées en fonction des indications.....	56
Annexe 6. Tableau d'analyse critique avec la grille AGREE II des recommandations identifiées	68
Annexe 7. Niveaux de preuve et gradations utilisés dans les recommandations retenues	70
Annexe 8. Classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) - TNM : Classification des tumeurs - 7 ^{ème} édition - Ed Wiley-Blackwell 2009 (14)	78
Annexe 9. La grille AGREE II.....	79
Annexe 10. La grille AMSTAR	80
Annexe 11. Liste des tableaux	82
Références	83
Fiche descriptive.....	85

Abréviations et acronymes

AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CCAM	Classification commune des actes médicaux
cf.	confer
CTVA	Chirurgie thoracique vidéo-assistée (ou VATS - <i>Video-Assisted Thoracic Surgery</i>)
EBUS-TBNA	<i>EndoBronchial UltraSonic guide - TransBronchial Needle Aspiration</i>
EBUS-TBNB	<i>EndoBronchial UltraSonic guide - TransBronchial Needle Biopsy</i>
EIG	Evènement indésirable grave
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESTS	<i>European Society of Thoracic Surgeons</i>
EUS-FNA	<i>Endoscopic UltraSound-guided Fine-Needle Aspiration</i>
GELF	Groupe d'endoscopie de langue française
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTP	Hypertension portale
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
INCa	Institut national du cancer
JSMO	<i>Japanese Society of Medical Oncology</i>
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PTBA	Ponction transbronchique à l'aiguille (ou TBNA - <i>Traditional TransBronchial Needle Aspiration</i>)
PTTA	Ponction transthoracique à l'aiguille (ou TTNA - <i>TransThoracic Needle Aspiration</i>)
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
ROSE	<i>Rapid On-Site Evaluation</i>
RPC	Recommandation pour la pratique clinique
SFED	Société française d'endoscopie digestive
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SPLF	Société de pneumologie de langue française
TDM	Tomodensitométrie
TEP-TDM	Tomographie par émission de positons - tomodensitométrie
VTC	Vidéoarthoroscopie

1. Contexte

1.1 La demande

La demande émane de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) dont fait partie le Groupe d'endoscopie de langue française (GELF). Elle porte sur l'évaluation de l'échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille ou **EBUS-TBNA** pour *EndoBronchial Ultra-Sonic guide - Transbronchial Needle Aspiration* pour explorer les ganglions lymphatiques médiastinaux.

L'objectif des demandeurs est d'inscrire cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), sachant qu'il existe actuellement des actes alternatifs et/ou complémentaires déjà inscrits qui représentent une partie de l'acte.

C'est notamment le cas de la ponction transbronchique à l'aiguille, dite conventionnelle, qui est une technique similaire, par voie bronchique, mais elle n'est pas échoguidée. Cet acte est inscrit sous le libellé « fibroscopie bronchique, avec prélèvement lymphonodal à l'aiguille par voie transbronchique ».

Il s'agit aussi de l'endoscopie œsophagienne avec ponction à l'aiguille fine (*Endoscopic Ultra-Sound-guided Fine-Needle Aspiration*, EUS-FNA) qui est échoguidée et utilise la voie transœsophagienne. Elle permet d'atteindre des ganglions de localisation différente à ceux qui seraient localisés avec l'EBUS-TBNA. Cette échoendoscopie digestive est inscrite à la CCAM sous le libellé « échoendoscopie œsogastrique avec biopsie transœsophagienne guidée ».

D'autres techniques, plus invasives, sont également inscrites telles que l'exploration du médiastin par la médiastinoscopie (considérée actuellement comme la technique de référence de l'évaluation médiastinale), par thoracoscopie ou par thoracotomie.

Dans la demande, l'échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille est définie comme une technique qui combine une endoscopie bronchique et une échographie et qui a pour but de réaliser des prélèvements de ganglions médiastinaux. L'analyse de ces prélèvements permet soit de poser le diagnostic, soit de décider du traitement, notamment dans le cadre de la prise en charge d'un cancer broncho-pulmonaire mais également des pathologies bénignes comme la sarcoïdose.

Le but de cette demande est d'inscrire à la CCAM l'EBUS-TBNA dans les indications suivantes :

- pour les pathologies malignes :
 - stadification ganglionnaire (ou évaluation du statut ganglionnaire) dans les cancers bronchiques, principalement dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) : dans le cas d'un CBNPC opérable, le bilan d'extension médiastinal préopératoire (*staging*) est indispensable pour identifier les adénopathies N2 et *a fortiori* N3 qui contre-indique un traitement chirurgical,
 - diagnostic des CBNPC,
 - *re-staging* des CBNPC notamment la prise en charge des CBNPC au stade IIIa N2,
 - diagnostic de cancer bronchique à petites cellules (CBPC),
 - diagnostic des lymphomes,
 - exploration des ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extra-thoracique,
 - exploration de masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique ;
- pour les pathologies bénignes :
 - diagnostic de granulomatoses, sarcoïdose ou tuberculose,
 - diagnostic devant toutes adénopathies médiastinales de manière générale.

1.2 Rappel de la classification des ganglions lymphatiques médiastinaux

Le médiastin est une région majeure de l'organisme. La subdivision du médiastin, du fait d'une certaine concordance anatomique, pathologique et chirurgicale, amène à distinguer :

- une région antéro-supérieure et moyenne ;
- une région antéro-inférieure ;
- une région supérieure et moyenne : péri- et inter-trachéo-bronchique, siège notamment des tumeurs ganglionnaires ;
- et une région postérieure, englobant les gouttières costovertébrales, les corps vertébraux et l'œsophage : siège notamment des tumeurs œsophagiennes s'exprimant comme des masses médiastinales (1).

En 2009, l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) a réactualisé la classification des ganglions médiastinaux (cf. Figure 1) avec :

- les stations ganglionnaires médiastinales supérieures : 2R et 2L (ou 2 Gauche et 2 Droite) ; 3A et 3P (ou 3 Antérieure et 3 Postérieure) ainsi que 4R et 4L (ou 4 Gauche et 4 Droite) ;
- les stations ganglionnaires para-aortiques : 5 (sous-aortique) et 6 (para-aortique) ;
- les stations ganglionnaires inférieures : 7 (sous-carénaire) ; 8 (para-œsophagienne) et 9 (ligament pulmonaire) ;
- les ganglions correspondant au stade N1 :
 - ▶ au niveau de la zone hilare et interlobaire : 10 (hilare) et 11 (interlobaire),
 - ▶ dans la zone périphérique : 12 (lobaire) ; 13 (segmentaire) et 14 (sous-segmentaire) (2).

Les résultats d'imagerie positifs (TDM et/ou TEP), notamment devant une suspicion de cancer de poumon ou devant un cancer avéré, qui montrent la présence de ganglions médiastinaux imposent une exploration du médiastin. La localisation de ces ganglions permet de situer le stade de cancer du patient en se référant à la classification internationale TNM des tumeurs de poumon (cf. Annexe 8). Mais la recherche des ganglions peut également avoir lieu pour des pathologies bénignes.

En fonction de la localisation des ganglions, les techniques d'exploration à réaliser diffèrent car aucune technique, à part la thoracotomie, ne permet d'accéder à toutes les stations ganglionnaires médiastinales.

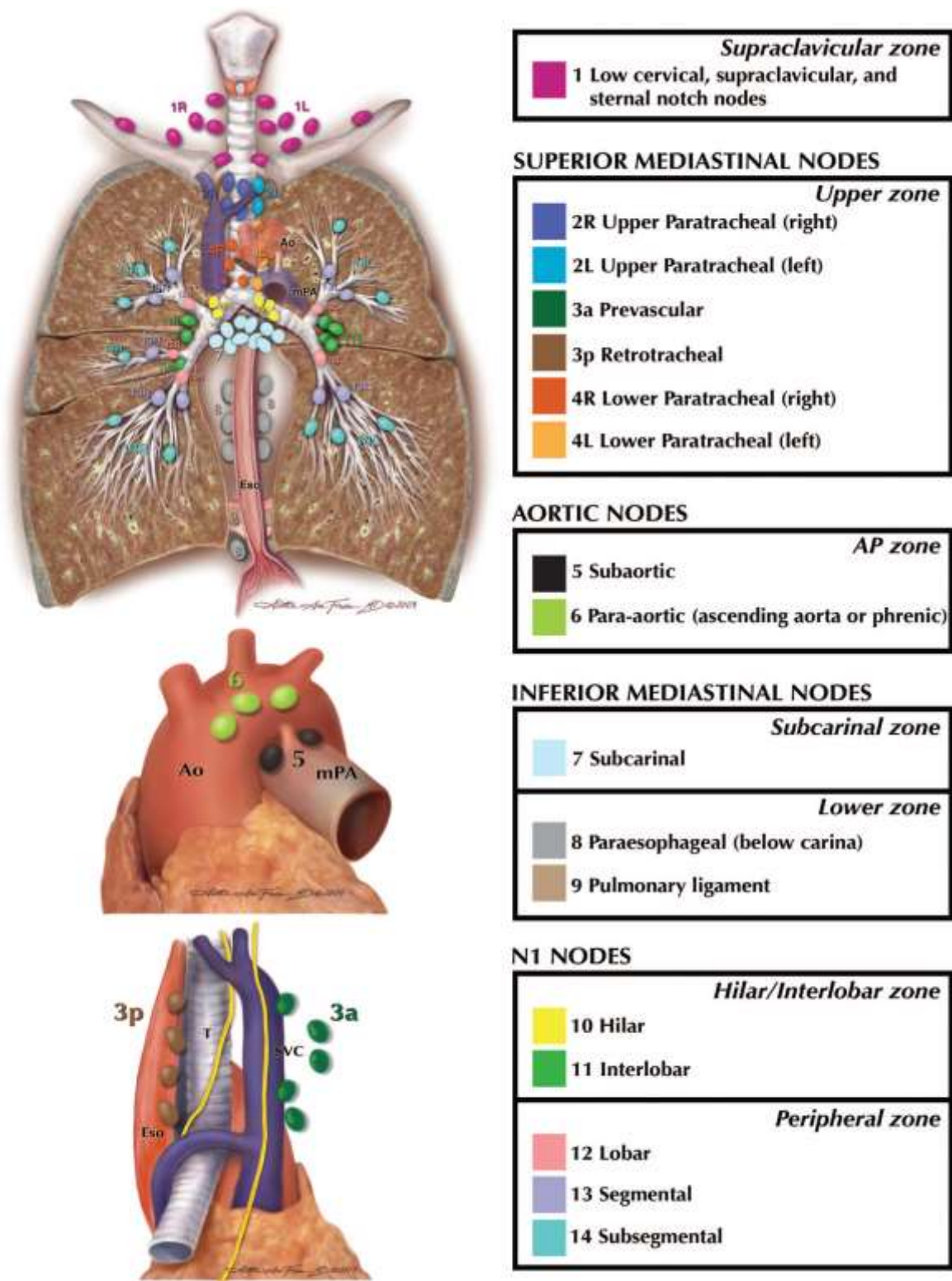


Figure 1. Les ganglions médiastinaux : classification de l'IASLC.

Source : The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map, including the proposed grouping of lymph node stations into "zones" for the purposes of prognostic analyses, (3).

1.3 L'EBUS-TBNA : description de la technique

L'échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille ou EBUS-TBNA vise à réaliser une cytoponction transbronchique guidée par ultrasons au cours d'une échoendoscopie bronchique à visée diagnostique. Selon Douadi *et al.*, si cette technique a vu le jour dans le début des années 2000, ce n'est que depuis quelques années qu'elle s'est développée réellement en France (4).

En effet, les techniques ont rapidement évolué :

- en 1985, les ponctions transbronchiques à l'aiguille fine (PTBA) se sont développées ;
- en 1990, l'exploration des tumeurs bronchiques et médiastinales était réalisée par couplage d'une sonde d'échographe radiaire à un cathéter à ballonnet ;
- en 1999, l'échoendoscopie bronchique a été introduite et définie ;
- en 2004, Herth *et al.* ont montré que le repérage par minisondes échographiques des adénopathies médiastinales améliore significativement le rendement des PTBA. Yasufuku *et al.* ont montré l'intérêt de l'imagerie en temps réel non seulement pour repérer le site à ponctionner, mais également pour visualiser la ponction elle-même ;
- en 2007, l'EBUS-TBNA a été mise en place en France (5).

1.3.1 Le matériel

Il s'agit d'un matériel fragile et d'une haute technicité (4).

► Le vidéo-échoendoscope

Le matériel utilisé intègre dans un même dispositif un vidéo-endoscope et une sonde d'échographie linéaire. Trois fabricants ont été identifiés : OLYMPUS, PENTAX et FUJI.



Figure 2. a : vidéo-échoendoscope OLYMPUS ; b : vidéo-échoendoscope PENTAX.

Source : *Echoendoscopie endobronchique (EBUS), le point de la question*, (4).

Le vidéo-endoscope, par son diamètre de 6,9 mm, ne permet qu'une exploration de l'arbre respiratoire limitée à la trachée, aux troncs souches et aux divisions segmentaires de premier ordre. De plus, la vision endobronchique est déviée, à raison d'un angle de 30 degrés par rapport à l'axe de l'endoscope. Cela rend l'évaluation macroscopique de la muqueuse bronchique difficile (cf. Figure 2) (4).

La sonde d'échographie de fréquence 7,5 MHz avec mode Doppler couleur énergie permet une visualisation des structures médiastinales profondes ainsi que des structures vasculaires. Elle peut être utilisée en contact direct avec la paroi bronchique, ou *via* un ballonnet rempli d'eau créant une interface liquide (cf. Figure 3).

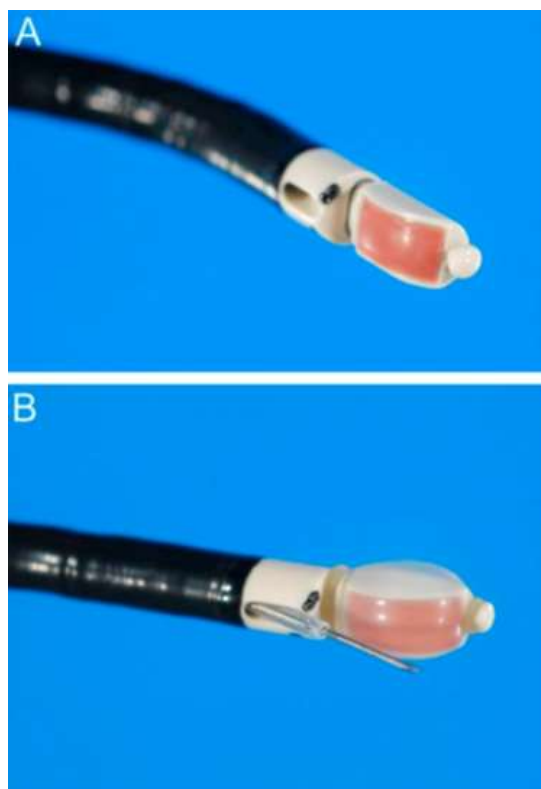


Figure 3. A : extrémité distale du vidéo-endoscope (CP-EBUS, BF-UC180F, OLYMPUS, Tokyo, Japon) avec la sonde d'échographie linéaire. B : ballonnet, attaché à l'extrémité distale du vidéo-endoscope gonflé avec du sérum physiologique, et aiguille 21 ou 22G sortie du canal opérateur et de sa gaine.

Source : *Prélèvements cytologiques guidés par échoendoscopie bronchique : prise en charge du matériel recueilli et rôle de l'examen extemporané*, (6).

Le vidéo-échoendoscope comprend deux canaux opérateurs :

- le canal permettant de gonfler le ballonnet au sérum physiologique ;
- le canal opérateur permettant le passage d'une aiguille à ponction de 21 ou 22 gauge (21G ou 22G) dont l'extrémité distale est orientée de 30 degrés afin que celle-ci puisse être visualisée par le transducteur ultrasonore (4).

► L'aiguille

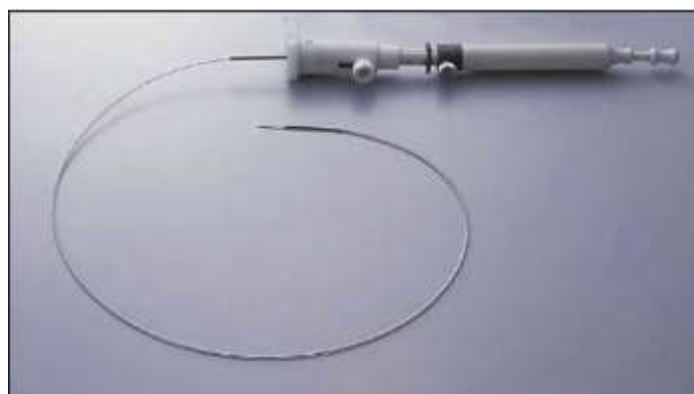


Figure 4. Aiguille de ponction.

Source : *Echoendoscopie endobronchique (EBUS), le point de la question*, (4).

Le « kit de ponction » est composé d'une aiguille de 21 ou 22G, recouverte d'une gaine protectrice, avec un système d'extraction sécurisé de l'aiguille (cf. Figure 4). Plusieurs types d'aiguilles à

usage unique sont actuellement disponibles mais le plus utilisé serait celle à calibre 22G. La même aiguille est utilisée pour toutes les ponctions d'un même examen (4).

► Préparation du matériel

Le matériel comprenant le vidéo-échoendoscope, le kit de ponction et les lames d'étalement (ou le matériel pour les préparations en milieu liquide) sont tout d'abord préparés. Le canal permettant de gonfler le ballonnet est purgé avec du sérum physiologique et le ballonnet est ensuite mis en place à l'aide d'une pince dédiée (4).

1.3.2 La procédure

La technique s'effectue sur une base ambulatoire sous sédation et anesthésie locale ou sous anesthésie générale. L'anesthésie générale offre un avantage pour le patient en raison de la longueur du geste qui prend environ une heure et de la nécessité absolue que le patient ne tousse pas pendant la cytoponction (7). Toutefois, selon Fleury-Feith *et al.*, la présence d'une sonde endotrachéale rendrait difficile l'accès aux ganglions lymphatiques paratrachéaux supérieurs, mais l'anesthésie générale *via* un masque laryngé pourrait résoudre les problèmes liés à la sonde trachéale (6).

On pratique la mise en place d'un tube endotrachéal qui peut être souple ou rigide, une fois le patient endormi, à l'aide d'un fibroscope standard. Ceci permet un nettoyage complet de l'arbre bronchique et également un examen complet de celui-ci (7). En effet, avant de pratiquer l'EBUS-TBNA, les voies respiratoires doivent être ou avoir été examinées à l'aide d'un endoscope bronchique classique, l'examen détaillé des voies aériennes n'étant pas possible avec le vidéo-endoscope (6).

Une fois en place dans la trachée, on applique l'extrémité du bronchoscope (siège du capteur d'ultrasons) contre la paroi bronchique dans la zone où un prélèvement est requis en se guidant grâce aux données provenant d'une tomодensitométrie (TDM) thoracique et/ou d'une tomographie par émission de positons couplée à une TDM (TEP-TDM) précédemment réalisée. Le ballonnet, qui entoure et protège la sonde, peut être gonflé de sérum physiologique pour un meilleur contact avec la paroi bronchique (cf. Figure 3). Les aires ganglionnaires, hypoéchogènes, apparaissent sur la partie de l'écran dédiée à la sonde d'échographie. Une mesure de leurs dimensions est possible, ainsi qu'une mise en évidence des flux en Doppler, afin d'éviter la ponction accidentelle de structures vasculaires (4).

Les repères anatomiques vasculaires sont utilisés pour identifier les localisations spécifiques des ganglions lymphatiques en fonction de la nouvelle carte ganglionnaire de l'IASLC (cf. Figure 1) (6).

Lors de cet examen, la ponction transbronchique est réalisée à l'aide d'une aiguille d'une longueur de 3 à 4 cm (8) de calibre 21 ou 22G. L'aiguille permet une ponction allant d'un demi-centimètre à 4 cm en profondeur avec une moyenne de 2 cm (7). La même aiguille est utilisée pour toutes les ponctions d'un même examen. Ainsi, pour éviter une contamination des prélèvements, l'ordre des aires à ponctionner va des adénopathies qui classeraient le patient N3 selon la classification TNM (cf. Annexe 8), puis à celles qui classeraient le patient N2 et terminer à celles qui classeraient le patient N1 (2, 4). L'aiguille est alors retirée de l'endoscope afin de permettre d'étaler le matériel sur une lame pour interprétation cytologique (7) ou sa préparation selon d'autres techniques notamment les cytoblocs permettant de le traiter comme une biopsie (6, 9).

1.3.3 L'objectif global de la réalisation de l'EBUS-TBNA

En plus d'être considérée comme une technique permettant de détecter et d'explorer les ganglions médiastinaux, notamment en présence d'un cancer de poumon, l'EBUS-TBNA jouerait également un rôle dans la décision thérapeutique. En effet, le choix de traitement, surtout la chirurgie, dépend du stade de métastase ganglionnaire (10).

En 2012, selon Sharples *et al.*, l'EBUS-TBNA permettrait d'accéder aux stations ganglionnaires suivantes : 2, 4, 7, 10 et 11 (11). Selon le NICE, cette technique permettrait également d'accéder au ganglion 3P (3 Postérieur) (12) (cf. Figure 1).

Une TDM et/ou une TEP sont habituellement réalisées en amont. Toutefois, ces techniques d'imagerie sont considérées comme insuffisantes pour poser un diagnostic et prendre une décision thérapeutique médicale car elles ne permettent pas d'obtenir des prélèvements en vue d'une analyse cyto/histologique, seul moyen pour confirmer le diagnostic (13). En effet, selon l'INCa, la TDM thoracique, réalisée à visée diagnostique, est à elle seule insuffisante pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Sauf en cas de ganglions très volumineux, les faux positifs et faux négatifs sont nombreux. Son rôle doit donc se limiter à signaler l'existence d'adénomégalies (en cas de petit axe du ganglion >10 mm) mais sans se prononcer sur leur caractère tumoral ou non. Une TEP-TDM est recommandée, dans la mesure où elle est plus performante que la TDM thoracique pour détecter les adénopathies médiastinales (14).

L'objectif de la réalisation de l'EBUS-TBNA est essentiellement de pouvoir :

- détecter les ganglions médiastinaux (objectif purement technique avec plus de facilité pour détecter les ganglions par rapport à la technique sans échoguidage, même si l'on s'aide en général des résultats d'imagerie réalisés en amont) ;
- atteindre ces ganglions pour pouvoir les ponctionner (objectif purement technique également avec plus de facilité pour la ponction car cette technique permettrait une visualisation en temps réel des ganglions, ce qui n'est pas le cas sans échoguidage) ;
- recueillir du matériel de prélèvements de bonne qualité afin de pouvoir poser un diagnostic (objectif diagnostique). C'est l'un des intérêts principaux de cette technique. En effet, l'analyse cytologique d'un matériel de prélèvement de bonne qualité permettrait de poser un diagnostic aussi bien qu'avec le matériel obtenu par une biopsie et éviterait la réalisation des techniques plus invasives (notamment la médiastinoscopie qui reste la technique de référence de l'évaluation médiastinale actuellement).

Cet objectif de diagnostic implique une évaluation de la performance diagnostique de la technique dans différentes indications.

1.3.4 Difficultés de réalisation de la technique

L'EBUS-TBNA est une technique un peu sophistiquée et demande un apprentissage et une maîtrise aussi bien du repérage échographique que de la ponction en tant que telle (4).

L'endoscopiste doit se familiariser avec la vision à 30 degrés et l'image échographique (5). Le système optique de l'EBUS fournissant un champ de vision de 80 degrés avec un angle oblique de 35 degrés vers l'avant, l'endoscopiste doit faire attention à ce que l'extrémité distale ne soit pas accidentellement forcée sur les voies respiratoires lors de la procédure, ce qui pourrait entraîner un traumatisme, la sonde d'échographie étant hors de la vue de l'opérateur avant que le ballonnet ne soit gonflé (6).

Par ailleurs, il est indispensable de réaliser des prélèvements de bonne qualité et en quantité suffisante. Selon Fleury-Feith et Yasufuku, comme toute nouvelle technique, une période d'apprentissage est impérative pour obtenir des prélèvements de qualité avec une bonne sensibilité diagnostique (6).

Selon une expérience réalisée au CHU de Poitiers, le prélèvement est renouvelé trois fois pour chaque ganglion (8). En effet, trois ponctions par aire ganglionnaire semblent nécessaires afin d'obtenir un rendement diagnostique suffisant, lorsque la tolérance du patient le permet (4).

Selon Douadi *et al.*, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure sur la durée de la phase d'apprentissage et il n'existe aucune recommandation sur l'entraînement suffisant pour débiter une activité ou sur le nombre de procédures nécessaire pour garder cette compétence. Une solution serait donc de pratiquer une formation minimale : le nouvel opérateur vien-

drait se former en assistant à la réalisation d'examens dans un centre de référence, puis en continuant ensuite sa formation seul. Il serait alors important de sélectionner les premiers patients afin que l'examen ne soit pas techniquement difficile (4).

En France, actuellement, un diplôme interuniversitaire (DIU) qui s'intitule « endoscopies thoraciques avancées » est délivré suite à une formation dont l'objectif vise à créer une dynamique nationale d'uniformisation des pratiques dans le domaine de l'endoscopie thoracique (endoscopie souple, échoendoscopie bronchique, bronchoscopie rigide et thoracoscopie médicale) et à assurer une formation approfondie théorique et pratique des techniques d'endoscopies thoraciques pour les pneumologues diplômés ou en formation. L'enseignement se compose de trois séminaires théoriques sur deux années consécutives couplés à une formation pratique (acquisition des techniques d'échoendoscopie bronchique, participation aux thoracoscopies et bronchoscopies rigides). Ce DIU, réservé aux pneumologues (en formation ou en activité), complète l'enseignement de l'endoscopie bronchique souple (qui est un prérequis obligatoire)¹.

1.3.5 L'analyse cytologique des cytoponctions transbronchiques échoguidées

Effectuées avec des aiguilles fines, généralement de calibre 22G et plus rarement 21G, les ponctions recueillent un matériel, de type cytologique ou micro-biopsique, d'abondance variable avec une contamination sanguine et/ou bronchique, à partir duquel un diagnostic précis doit être obtenu nécessitant parfois plusieurs techniques complémentaires, en particulier immunocytochimie et biologie moléculaire (6).

Trois principales méthodes, non exclusives les unes des autres, sont actuellement utilisées. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients et selon les avis d'experts, ces méthodes peuvent être combinées pour une gestion optimale du prélèvement (6) :

- la cytologie standard par réalisation de frottis et de suspensions cellulaires : c'est la méthode conventionnelle avec la réalisation d'étalements cellulaire sur lame ;
- les préparations en milieu liquide du type « couches minces » : le produit de cytoponction est directement placé dans un flacon contenant un conservateur adapté permettant de différer la technique ;
- les cytoblocs : cette technique vient en complément des deux précédentes. Les cellules sont recueillies dans un liquide fixateur, permettant également de différer la technique. Après centrifugation, le culot cellulaire est inclus en paraffine et traité comme une biopsie (4, 6, 9).

Enfin, il existe trois types de résultats après l'analyse du prélèvement :

- le prélèvement est positif pour une pathologie tumorale maligne ou bénigne ;
- le prélèvement est dit « négatif » s'il comporte du matériel ganglionnaire lymphoïde satisfaisant, mais sans orientation diagnostique ;
- le prélèvement est dit « non contributif » en l'absence de matériel ganglionnaire lymphoïde, ce qui correspond à un échec de la procédure (6).

► L'examen extemporané (*Rapid On-Site Evaluation* ou ROSE)

En 2012, selon Fleury-Feith et Yasufuku, l'examen extemporané sur place permettrait de déterminer si la cible ganglionnaire a été atteinte, mais surtout d'anticiper les examens complémentaires utiles en gérant au mieux le matériel obtenu (6). En effet, l'examen extemporané permettrait :

- des étalements effectués par un cytopathologiste ou un cytotechnicien garantissant la qualité des frottis et une meilleure interprétation des prélèvements ;
- de préciser à l'endoscopiste si la cible ganglionnaire est bien atteinte et d'apprécier la représentativité de l'échantillon ;
- d'avoir une orientation diagnostique immédiate et ainsi d'orienter au mieux le prélèvement ;

¹ Source : Site internet de SPLF : <http://www.splf.org/s/spip.php?article1570> consulté le 21/11/2014.

- le fait qu'étant sur place, le travail d'équipe cytologiste - endoscopiste pourrait amener à modifier les procédures afin d'améliorer la qualité du matériel obtenu (suppression de l'aspiration) (5).

Toutefois, selon Delattre, le contrôle extemporané est très consommateur de temps médical, monopolisant un pathologiste pendant toute la durée de l'examen et nécessite une expérience particulière. La technique en phase liquide donnerait une bonne rentabilité diagnostique, en évitant la présence sur place d'un pathologiste (9). Les résultats des articles récents montreraient par ailleurs une sensibilité équivalente des EBUS-TBNA faites avec et sans examen extemporané (5).

1.3.6 Diffusion actuelle de la technique

Selon les demandeurs, il est estimé, après interrogation des trois constructeurs, que 53 centres seraient équipés et réaliseraient en 2013 cette technique.

1.3.7 Avantages et désavantages théoriques

L'EBUS-TBNA, grâce à l'échographie en temps réel, permet non seulement le repérage du site à ponctionner mais aussi la visualisation de la ponction elle-même au sein de l'adénopathie (15). En effet, dans la ponction transbronchique à l'aiguille conventionnelle (sans échoguidage), la ponction des ganglions est guidée uniquement par les résultats d'imagerie réalisés en amont (TDM et/ou TEP-TDM).

L'EBUS-TBNA qui permet le repérage préalable des adénopathies médiastinales par échographie améliorerait de façon significative le rendement des ponctions transbronchiques (16).

En plus d'améliorer le rendement diagnostique, l'EBUS-TBNA permettrait d'éviter le recours à une médiastinoscopie, qui est une technique plus invasive. Le taux de médiastinoscopie serait ainsi de moitié moins si le bilan d'extension ganglionnaire est débuté par la réalisation d'un EBUS-TBNA (17).

Les complications liées à l'EBUS-TBNA seraient rares.

Toutefois, le matériel est fragile et d'une haute technicité. La procédure nécessite une période d'apprentissage (4). Aussi, la technique peut-elle être liée à une variabilité inter-opérateur.

1.4 Les techniques alternatives et complémentaires à l'EBUS-TBNA

Il existe plusieurs autres techniques pour explorer les ganglions médiastinaux. D'emblée, il est important de préciser que toutes ces techniques sont souvent complémentaires car elles permettent d'avoir accès à des stations ganglionnaires différentes.

1.4.1 Les techniques avec une ponction à l'aiguille

► Echoendoscopie œsophagienne avec ponction transœsophagienne à l'aiguille fine (*Endoscopic UltraSound-guided Fine-Needle Aspiration, EUS-FNA*)

L'échoendoscopie œsophagienne avec ponction transœsophagienne à l'aiguille fine ou **EUS-FNA** utilise également un échoendoscope et un « kit de ponction » avec une aiguille de 21 ou 22G. Cet échoendoscope placé au niveau de la surface interne de l'œsophage permet à la fois la visualisation et l'échantillonnage de masses et de ganglions lymphatiques dans le médiastin (18). Bien que l'EUS-FNA soit une technique peu invasive pour évaluer l'extension médiastinale ganglionnaire, elle est inefficace pour détecter les ganglions de localisation paratrachéale droite et hilare (13). En effet, selon Sharples *et al.*, l'EUS-FNA permet d'accéder aux stations ganglionnaires suivantes : 2L, 4L, 7, 8, 9 (11) (cf. Figure 1).

Selon la SFED, la majeure partie des examens peut être réalisée en ambulatoire. Les complications seraient rares (<2 %) (19).

► Ponction transbronchique à l'aiguille ou PTBA non échoguidée ou PTBA conventionnelle (*Traditional Transbronchial Needle Aspiration, TBNA*)

Selon Douadi *et al.*, la ponction transbronchique à l'aiguille (PTBA) est une technique ancienne (popularisée dès 1985), facile et sûre. Elle permet l'exploration des ganglions médiastinaux. Sa rentabilité diagnostique serait excellente dans des mains expertes pour des lésions de diamètre supérieur ou égal à 20 mm, mais chuterait nettement dans des équipes moins entraînées (4). Il s'agit d'une ponction transbronchique à l'aiguille réalisée sans échoguidage. Un préalable indispensable à la PTBA est alors la réalisation d'une TDM et/ou d'une TEP dont le résultat doit être disponible lors de l'examen (20). Les aiguilles sont de calibre variable, allant de 19G à 21G.

Les complications sont rares à type d'hypoxémie, de saignement du point de ponction, d'hémorragie, de fièvre/infection ou de pneumothorax.

► Ponction-biopsie transpariétale (ou transthoracique) à l'aiguille ou PTTA (*Ponction Transthoracic Needle Aspiration, TTNA*)

La ponction-biopsie transpariétale est une biopsie à l'aiguille fine pour prélever une petite quantité de liquide ou de cellules dans une masse. Les biopsies à l'aiguille fine se pratiquent à travers la peau. Un repérage par TDM est habituellement effectué pour guider le radiologue dans la réalisation de la biopsie. Elle est réalisée sous anesthésie locale dans le service de radiologie et dure environ 20 minutes (source : <http://www.e-cancer.fr>).

Selon l'INCa, la ponction-biopsie par voie transpariétale expose au risque élevé de pneumothorax (environ 20 %) dont une minorité nécessite un drainage, ou d'hémoptysie, ou plus exceptionnellement d'embolie gazeuse gravissime (<0,1 %).

1.4.2 Les techniques plus invasives

► Médiastinoscopie

La médiastinoscopie est une technique d'exploration des chaînes ganglionnaires et des tumeurs du médiastin (21).

Malgré la concurrence des explorations échoguidées, la médiastinoscopie reste le « *gold standard* » de l'exploration des ganglions du médiastin. L'intervention est pratiquée en décubitus dorsal sous anesthésie générale avec intubation endotrachéale. L'instrumentation spécifique à la médiastinoscopie consiste en un aspirateur-coagulateur à embout métallique, des pinces et des ciseaux longs, identiques à ceux utilisés en thoracoscopie, des tampons montés sur une pince longue et des pinces à biopsie. L'incision est une cervicotomie basse située au-dessus de la fourchette sternale, transversale et symétrique (1).

Les régions explorées par la médiastinoscopie sont le médiastin moyen, rétrovasculaire (en arrière et à droite de l'aorte ascendante, derrière le tronc artériel brachiocéphalique, les troncs veineux innominés gauche et droit et la veine cave), et surtout la chaîne ganglionnaire paratrachéale droite 2R et 4R, dans la « loge de Barety » entre trachée, aorte, veine cave et plèvre, mais aussi les chaînes paratrachéale gauche 2L et 4L (appelée aussi récurrentielle gauche), cervicale transverse (ganglions prétrachéaux, sous-isthmiques, hauts situés) et sous-carénaire 7. Les ganglions sous-carénaires sont d'un abord plus ou moins difficile en fonction de leur volume, selon qu'ils dépassent ou non vers l'avant le plan de la face antérieure de la trachée (21) (cf. Figure 1). La médiastinoscopie, bien que considérée actuellement comme la technique de référence, ne permet donc pas d'avoir accès à toutes les stations ganglionnaires.

Les complications de la médiastinoscopie sont rares, ne dépassant pas 2,5 % avec une mortalité inférieure à 0,5 % (sur 20 000 cas). Les lésions des veines (veine cave, crosse de l'azygos, tronc veineux innominé) et de la branche droite de l'artère pulmonaire se résolvent habituellement par simple compression. Les lésions du tronc artériel brachiocéphalique (souvent secondaires à une biopsie dans une tumeur sclérosante infiltrant le médiastin) imposent en règle la sternotomie d'ur-

gence. La lésion de la paroi trachéale nécessite une réparation chirurgicale comme la plaie œsophagienne. La lésion du récurrent gauche (par biopsie ou électrocoagulation) est rare (21).

► **La médiastinoscopie axiale cervicale étendue (*Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy*)**

Dans la médiastinoscopie axiale cervicale, le principe est le même qu'avec la cervico-médiastinoscopie, seul le plan de dissection change. Pour la médiastinoscopie axiale cervicale étendue, les principes généraux d'installation et de technique opératoire sont les mêmes qu'avec la médiastinoscopie axiale cervicale. L'objectif est d'accéder en passant au-dessus de la crosse de l'aorte, aux ganglions des stations 5 et 6, non explorés par la médiastinoscopie axiale cervicale standard. Cette voie n'a été proposée que dans le *staging* des cancers du poumon gauche. Elle est éminemment risquée et a été abandonnée au profit des médiastinotomies et vidéothoracosopies antérieures gauches (1).

► **Médiastinotomie antérieure (ou voie de Chamberlain)**

La médiastinotomie antérieure est une intervention chirurgicale avec un abord « direct » des tumeurs du médiastin antérieur par une courte « thoracotomie » parasternale. L'incision siège au niveau du deuxième espace intercostal, l'opérateur étant placé du côté de l'incision et l'aide en face de lui. Elle est horizontale ou verticale, en regard des 2^e ou 3^e cartilages costaux. La médiastinotomie antérieure est moins douloureuse qu'une thoracotomie standard. Elle peut se compliquer de « hernie » médiastinale antérieure, particulièrement chez les sujets amaigris, après disparition de leur tumeur (1).

► **Vidéothoracoscopie ou chirurgie thoracique vidéo-assistée (*Video-Assisted Thoracic Surgery, VATS*)**

Lorsqu'aucune des techniques proposées ci-dessus n'a permis d'obtenir le diagnostic de la nature précise d'une tumeur du médiastin, le recours à la chirurgie classique est habituel. La thoracoscopie vidéo-assistée peut explorer l'ensemble du médiastin droit et/ou gauche et permettre des prélèvements biopsiques (1). Il s'agit d'une technique invasive avec un risque de mortalité associé inférieur à 1 % (14).

Lors de la thoracoscopie, on pratique des incisions sur le côté du thorax entre deux côtes et à travers la paroi thoracique. On insère un thoracoscope dans l'une des incisions jusque dans la cavité thoracique. Lors de la vidéothoracoscopie (VTC) ou chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS), on utilise un thoracoscope muni d'une petite caméra vidéo à des fins chirurgicales.

Selon le NICE, la VATS permet d'accéder surtout aux stations ganglionnaires 7, 8 et 9 (12) (cf. Figure 1).

► **Thoracotomie**

La thoracotomie doit être limitée au cas où les techniques moins invasives n'ont pu être réalisées ou n'ont pas permis de confirmer le diagnostic. Chez un patient opérable, la thoracotomie offre l'avantage de permettre un geste à la fois diagnostique et thérapeutique si l'examen anatomopathologique extemporané conclut en la malignité (14).

La thoracotomie consiste en une incision chirurgicale de la paroi thoracique. La chirurgie peut nécessiter l'ouverture du thorax ou simplement une incision entre les côtes. Elle est exécutée par un spécialiste en chirurgie thoracique et permet d'avoir accès aux organes thoraciques, le cœur, les poumons, l'œsophage et l'aorte thoracique, ainsi qu'à la partie interne de la colonne vertébrale (la voie d'abord lors de la thoracotomie classique est postéro-latérale, axillaire, épargne musculaire).

1.5 Les conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

La consultation du site internet de l'ATIH a permis d'avoir la liste des actes alternatifs et/ou complémentaires à l'EBUS-TBNA qui sont actuellement inscrits à la CCAM, avec le nombre d'acte réalisé en 2013² (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie.

Code	Libellé	Nombre d'acte par an en 2013
HEQJ002	Echoendoscopie œsogastrique avec biopsie transœsogastrique guidée (EUS)	1 704
GEQE002	Fibroskopie bronchique, avec prélèvement lymphonodal à l'aiguille par voie transbronchique	4 462
GHQC001	Exploration du médiastin, par médiastinoscopie	1 431
GHQA001	Exploration du médiastin, par cervicotomie	2 069
ZBQC002	Exploration du thorax avec biopsie du poumon, par thoracoscopie	1 240
ZBQA001	Exploration du thorax avec biopsie du poumon, par thoracotomie	421

² Actes inscrits et nombre d'actes par an : <http://www.atih.sante.fr/statistiques-utilisation-des-codes-diagnostic-principaux-ou-actes-classants-dans-les-bases>. Site consulté le 01/08/2014, en acte classant CCAM, en 2013.

2. La méthode de travail retenue

Une étude de faisabilité réalisée en amont ainsi que les premiers éléments analysés lors de l'établissement de la feuille de route avaient montré une convergence des données ainsi identifiées avec la demande notamment concernant une des indications principales : la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer de poumon. Ainsi, la méthode de travail retenue pour répondre à cette demande est basée sur une analyse de cohérence entre cette demande et la littérature synthétique incluant les recommandations de bonne pratique internationales, les revues systématiques de la littérature et méta-analyses ainsi que les résultats des travaux des agences d'évaluation technologique (HTA) disponibles sur la technique.

2.1 Stratégie de recherche bibliographique

Une recherche bibliographique synthétique a été réalisée sur la période de 2004 à novembre 2014. Cette recherche a consisté en une consultation de bases de données et sites spécialisés afin d'identifier les recommandations de bonne pratique internationales, les revues systématiques de la littérature avec méta-analyse pour l'efficacité, les revues systématiques de la littérature pour les données de la sécurité et les travaux des agences d'évaluation technologique sur l'EBUS-TBNA.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques automatisées ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 1.

2.2 Critères de sélection

Plusieurs indications sont revendiquées par les demandeurs mais les comparateurs et les critères de jugement ne varient pas. Le type de patients varie selon qu'il s'agit d'une suspicion de pathologie maligne ou bénigne.

Patients	<ul style="list-style-type: none"> • Patients présentant des ganglions lymphatiques médiastinaux avec une suspicion de cancer de poumon (cancer bronchique non à petites cellules, cancer bronchique à petites cellules) ou avec un cancer de poumon avéré OU • Patients présentant des ganglions lymphatiques médiastinaux faisant suspecter des pathologies bénignes (notamment la sarcoïdose)
Intervention	Echoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille (EBUS-TBNA)
Comparateurs	<p>Toute technique permettant l'évaluation médiastinale :</p> <p>Ponction transbronchique à l'aiguille conventionnelle (non échoguidée)</p> <p>Echoendoscopie œsophagienne avec ponction transœsophagienne à l'aiguille fine (EUS-FNA)</p> <p>Techniques plus invasives (médiastinoscopie/tomie, thoracoscopie, thoracotomie)</p> <p>(Le test de référence pour l'évaluation des ganglions reste l'examen histo/cytopathologique)</p>
Critères de jugement	<p>Efficacité : détection des ganglions médiastinaux</p> <p>Sécurité : effets indésirables rapportés</p>
Délai de suivi	≥ 6 mois
Schéma d'étude	<p>Efficacité : revue systématique de la littérature avec méta-analyse incluant des études comparant l'EBUS-TBNA aux autres techniques permettant l'évaluation médiastinale</p> <p>Sécurité : revue systématique de la littérature</p>

2.3 Sélection bibliographique

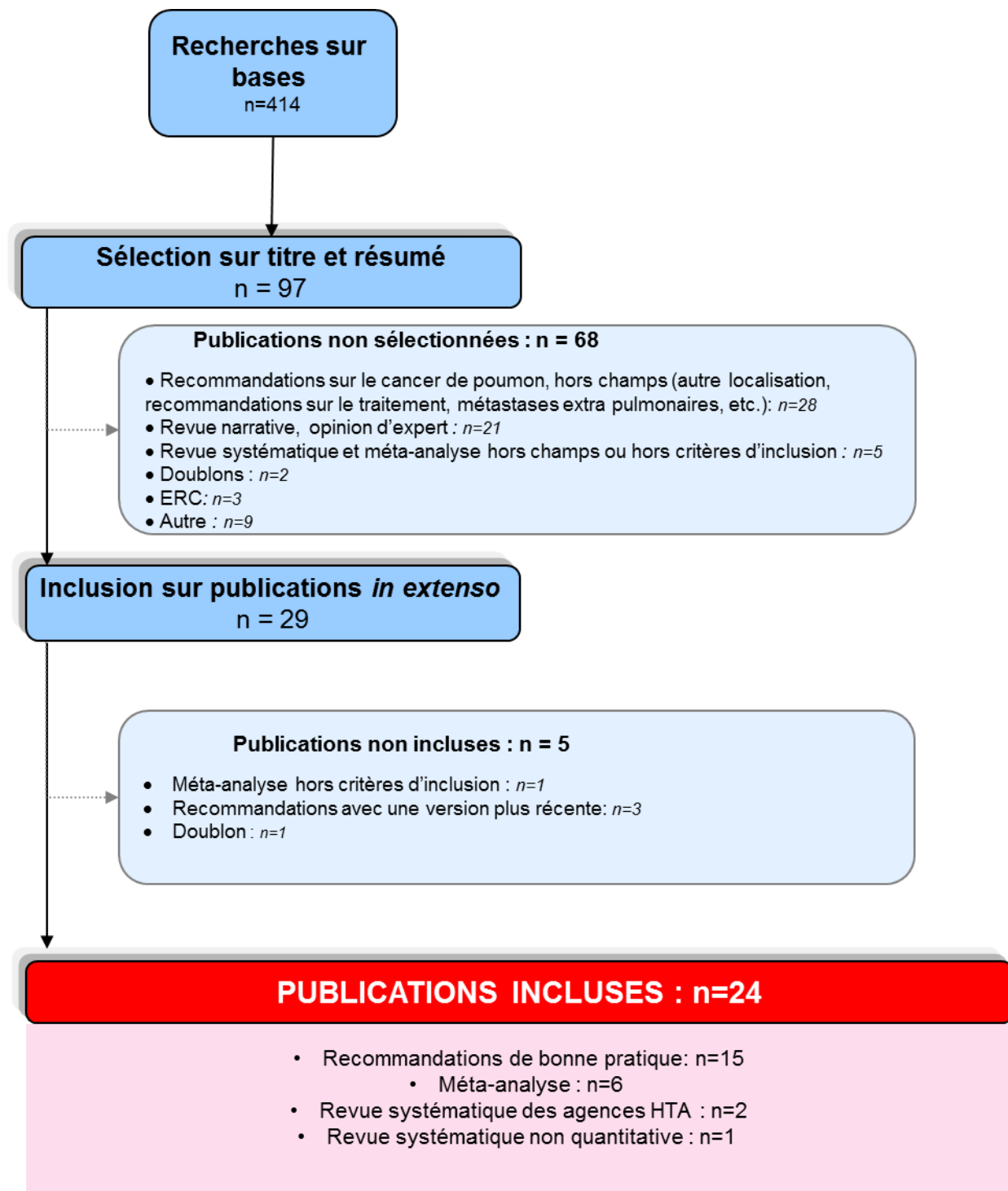


Figure 5. Résultats de la recherche de littérature synthétique.

2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales habituellement utilisées : la grille AGREE II (cf. Annexe 9) pour les recommandations de bonne pratique, et la grille AMSTAR pour les revues systématiques et les méta-analyses (cf. Annexe 10).

3. Intérêt de la technique par indication

Les données sur lesquelles repose la littérature synthétique sélectionnée (recommandations de bonne pratique, revues systématiques de la littérature et méta-analyses) ne sont pas toutes issues d'études comparatives.

En effet, il existe peu d'études comparant l'EBUS-TBNA avec le test de référence (médiastinoscopie) ou avec les autres techniques plus invasives.

Par ailleurs, dans plusieurs études, les résultats positifs de l'EBUS-TBNA n'ont pas été confirmés avec le test de référence, qui est une technique plus invasive, car cela a été jugé non éthique. Par contre, les résultats négatifs de l'EBUS-TBNA ont été confirmés par une technique plus invasive pour éviter une perte de chance pour les patients. Ces protocoles d'études reflètent la stratégie diagnostique habituelle (voir chapitre 1) avec un recours des gestes les moins invasifs au plus invasifs jusqu'à ce que les ganglions atteints soient identifiés.

L'objectif de ces différentes techniques est d'obtenir du matériel ganglionnaire ; l'examen diagnostique reste l'anatomocytopathologie du matériel prélevé par l'une ou l'autre de ces techniques.

3.1 Stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer bronchique

La stadification ganglionnaire médiastinale est impérative pour l'indication du traitement des patients atteints de cancer bronchopulmonaire (6).

3.1.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

Présentation des recommandations

Sur les 15 recommandations sélectionnées, 13 traitaient de l'utilisation de l'EBUS-TBNA pour la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer de poumon avec :

- deux recommandations canadiennes (22, 23) ;
- quatre recommandations anglaises (12, 24-26) ;
- une recommandation française élaborée par l'INCa (14) ;
- trois recommandations américaines (27-29) ;
- une recommandation belge (30) ;
- deux recommandations européennes (2, 31).

Les données détaillées de ces recommandations sont en Annexe 5.

Les niveaux de preuve et les gradations utilisés dans chaque recommandation de bonne pratique sont détaillés en Annexe 7.

Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces recommandations a été appréciée avec la grille AGREE II avec les résultats de cette analyse en Annexe 6.

En résumé,

- cinq recommandations sont de bonne qualité méthodologique : celles du *British Thoracic Society*, 2011, (25), du *National Collaborating Centre for Cancer* pour NICE, 2011, (12), du *Belgian Health Care Knowledge Centre*, 2013, (30), Silvestri *et al.* du *American College of Chest Physicians*, 2013, (28) et du SIGN, 2014, (26) ;

- trois recommandations sont de qualité méthodologique moyenne : celles du *British Thoracic Society*, 2010, (24), Institut national du cancer, 2011, (14) et du *National Comprehensive Cancer Network*, 2014, (29) et ;
- trois sont de qualité méthodologique faible : *Cancer Care Ontario*, 2010, (22), l'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, 2011, (27) et le Groupe d'étude en oncologie du Québec, 2014, (23).
- Dans les deux recommandations européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), la méthode d'élaboration des recommandations n'est pas détaillée. L'analyse selon les principes de la lecture critique avec la grille AGREE II n'a pu être réalisée, ne permettant pas de juger la qualité méthodologique de ces recommandations (2, 31).

Résultats

Sur les 13 recommandations de bonne pratique traitant de la stadification ganglionnaire médiastinale, seules huit, d'assez bonne qualité méthodologique (qualité moyenne à bonne) ont été retenues pour cette indication (12, 14, 24-26, 28-30).

Les données de ces huit recommandations sont cohérentes entre elles : l'EBUS-TBNA est une technique efficace pour la stadification ganglionnaire médiastinale et hilaire au cours d'un cancer de poumon suspecté ou déjà diagnostiqué. Cette technique est une alternative aux méthodes plus invasives. Ces recommandations reposent sur des données de niveau de preuve variable (de faible à assez élevé).

En effet, en présence d'un envahissement ganglionnaire médiastinal discret et indépendamment des résultats de la TEP-TDM, il est recommandé d'utiliser les méthodes invasives pour la stadification ganglionnaire médiastinale. Les examens d'imagerie ne suffisent pas (donnée de faible niveau d'évidence, grade 1C) (28).

La confirmation histologique est fortement recommandée devant toute image ganglionnaire médiastinale suspecte à la TDM et/ou à la TEP (donnée de niveau de preuve correcte, niveau B2) (14, 30). Pour obtenir une preuve anatomopathologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, nécessaire si celle-ci change la stratégie thérapeutique, plusieurs techniques peuvent être utilisées. Le choix entre les différentes techniques doit être motivé par la topographie de la tumeur et/ou des ganglions suspects et les comorbidités connues du patient (sans gradation) (14).

Selon l'INCa, l'échoguidage permettrait de plus d'améliorer nettement les performances diagnostiques et notamment sa valeur prédictive négative (données de niveau de preuve peu élevé, grade C) (14).

Par ailleurs, l'EBUS-TBNA et l'EUS-FNA sont des techniques moins invasives. Du fait de leur spécificité, en cas de résultat positif, elles permettent d'éviter la médiastinoscopie. Ainsi, devant une suspicion modérée de stade N2 et N3 c'est-à-dire avec une imagerie médiastinale normale (TDM et TEP) ou devant une suspicion forte (résultats d'imagerie positifs), l'EBUS-TBNA, l'EUS-FNA ou la combinaison des deux techniques est conseillée en première intention avant les méthodes plus invasives (donnée de niveau d'évidence modérée, grade 1B) (28). Elles peuvent donc aujourd'hui être proposées et recommandées en première intention, avant toute médiastinoscopie (donnée de niveau d'évidence variable, de faible à élevé) (14, 26, 28, 29).

Toutefois, d'autres techniques peuvent être réalisées : la PTBA conventionnelle (non échoguidée) est une des techniques utilisée lors du diagnostic initial avec la bronchoscopie pour effectuer l'échantillonnage des adénopathies médiastinales et hilaires si la TDM est positive. En cas de résultats négatifs de la PTBA conventionnelle, d'autres explorations pourraient être nécessaires, notamment avec l'EBUS-TBNA et/ou avec l'EUS-FNA (sans gradation) (12).

Les recommandations sont également cohérentes entre elles sur les données suivantes : si le résultat de l'EBUS-TBNA est négatif, elle devrait être complétée, pour confirmer les résultats, d'une médiastinoscopie qui reste la technique de référence ou en utilisant d'autres techniques

chirurgicales, les plus appropriées (données de niveau de preuve variable, de faible à élevé) (2, 12, 14, 24-26, 28, 30, 31).

Enfin, Silvestri *et al.* ont précisé que les recommandations sont applicables à condition que l'EBUS-TBNA et/ou EUS-FNA soit disponible et que les opérateurs soient bien formés et expérimentés (sans gradation) (28).

Conclusion des recommandations de bonne pratique

Au total, les préconisations des huit recommandations, de qualité méthodologique moyenne à bonne, sont convergentes entre elles et cohérentes avec la demande puisqu'elles retiennent l'EBUS-TBNA comme une technique d'intérêt dans la stadification ganglionnaire médiastinale (donnée de niveau de preuve variable, de faible à assez élevé).

3.1.2 Les travaux des agences d'HTA (*Health Technology Assessment*)

Les deux travaux d'agences HTA sélectionnés avaient également pour objectif l'évaluation de l'efficacité de l'EBUS-TBNA dans cette indication (stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un CBNPC) (18, 33). Les données détaillées des revues systématiques réalisées par ces agences sont en Annexe 4.

► Les travaux du Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2008 (18)

Présentation de la revue

En 2008, en Australie, le MSAC a réalisé une revue systématique de la littérature, sans méta-analyse, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité (en terme d'efficacité clinique et performance diagnostique) de l'EBUS-TBNA pour faire le diagnostic d'un CBNPC, des ganglions/masses médiastinales et hilaires ainsi que l'efficacité d'autres techniques dans le cadre du diagnostic d'un cancer endobronchial et des lésions tumorales périphériques.

Selon les auteurs de cette revue systématique, les données des études incluses sont de faible niveau de preuve, allant de niveau III-2 (études comparatives non randomisées, cohorte, cas-témoin et série de cas avec un groupe contrôle) à IV (série de cas).

Qualité méthodologique

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature d'assez bonne qualité méthodologique au vu de l'analyse avec la grille AMSTAR qui a montré que seuls deux items ne sont pas remplis (pas de double extraction des données, pas de recherche de biais de publications) (cf. Annexe 3).

Résultats

Les résultats de cette revue systématique sont basés sur l'analyse de trois études prospectives comparant l'EBUS-TBNA avec à la PTBA conventionnelle (une étude) ou à l'EUS-FNA (deux études).

Le MSAC a conclu que le rendement diagnostique de l'EBUS-TBNA est supérieur à celui de la PTBA conventionnelle pour la stadification ganglionnaire médiastinale (77 % vs 63 %). La sensibilité et le rendement diagnostique de l'EBUS-TBNA seraient au moins équivalents à ceux de l'EUS-FNA (données limitées ne permettant pas aux auteurs de la revue systématique de faire des conclusions).

► Les travaux du *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, 2009 (33)

Présentation de la revue

Le CADTH a réalisé en 2009 une revue systématique de la littérature afin d'évaluer l'efficacité (ce terme n'était pas bien défini) et le rapport coût-efficacité de l'EBUS-TBNA (33). Le CADTH qualifie lui-même cette revue de « revue rapide » (*rapid review*).

Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'EBUS-TBNA comparée à celle de la PTBA conventionnelle.

Une méta-analyse, un rapport d'évaluation technologique (HTA), deux études économiques et trois études observationnelles ont été retenus par les auteurs suite à une recherche bibliographique réalisée entre 2004 et 2009. Seul le résultat global de l'analyse de la qualité des études incluses est disponible (la méta-analyse de Gu *et al.* (10) est jugée de bonne qualité méthodologique par les auteurs, le rapport HTA réalisée en Malaisie³ (34) jugé de mauvaise qualité). L'analyse critique n'est toutefois pas détaillée.

Qualité méthodologique

Cette revue est de faible qualité méthodologique car plusieurs items de la grille AMSTAR ne sont pas remplis (cf. Annexe 3).

Résultats

Les conclusions de la revue systématique du CADTH sont difficiles à interpréter. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'EBUS-TBNA comparée à celle de la PTBA conventionnelle. Les critères de sélection des études à inclure pour une revue systématique étaient très larges. Toutefois, les auteurs n'ont retenu qu'une méta-analyse et un rapport d'évaluation technologique. La liste des études exclues n'était pas disponible.

Ainsi, les conclusions sur l'efficacité de l'EBUS-TBNA étaient basées sur les données :

- de la méta-analyse de Gu *et al.* : sensibilité combinée de 0,93 IC 95 % [0,91 ; 0,94] et spécificité combinée de 1,00 IC 95 % [0,99 ; 1,00] et ;
- du rapport d'évaluation technologique de la Malaisie. Les auteurs n'avaient gardé que les résultats d'une des études incluses dans ce rapport d'évaluation qui comparait l'EBUS-TBNA avec la PTBA conventionnelle et qui montrait une rentabilité diagnostique au cours de la stadification ganglionnaire de 80 % vs 71 %, $p < 0,05$ (augmentation statistiquement significative) et de 80 % vs 58 %, $p < 0,001$ pour les aires ganglionnaires sous-carénaies.

Conclusion des résultats des travaux d'agences HTA

Au total, selon ces revues systématiques, de qualité méthodologique assez bonne pour l'une et faible pour l'autre, le rendement diagnostique de l'EBUS-TBNA est supérieur à celui de la PTBA conventionnelle pour la stadification ganglionnaire médiastinale.

Ces données convergent vers l'intérêt de réaliser l'EBUS-TBNA dans cette indication et sont donc cohérentes avec la demande.

³ Rapport identifié mais non retenu.

3.1.3 Analyse des méta-analyses

Trois des méta-analyses sélectionnées portent sur l'évaluation de la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA pour la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer bronchique (10, 35, 36).

Les caractéristiques et les résultats de chaque méta-analyse sont détaillés en Annexe 2. Leur qualité méthodologique a été appréciée selon les principes de lecture critique de la littérature réalisée avec la grille d'analyse AMSTAR en évaluant 11 critères.

► La méta-analyse d'Adams *et al.*, 2009 (35)

Présentation de la méta-analyse

La performance diagnostique de l'EBUS-TBNA dans la stadification ganglionnaire a été comparée à celle des techniques d'imagerie (TDM et/ou TEP).

Dans les études originales, le type des patients inclus est différent d'une étude à une autre :

- suspicion de cancer de poumon suspecté ou avéré avec des ganglions médiastinaux identifiés avec les résultats d'imagerie (TDM ou TEP) ; ou
- patients jugés opérables (sans précision) ; ou
- patients présentant un stade I à IIIa.

Par contre, le type de patients n'était pas décrit pour trois des études incluses.

Le test comparateur dans les études originales était la médiastinoscopie et/ou la thoracotomie. Il n'était pas précisé dans trois études.

Qualité méthodologique

L'analyse de cette MA avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique moyenne (cf. Annexe 3).

Il est à noter également que le type d'études incluses dans cette MA n'est pas décrit. Toutefois, les auteurs ont précisé qu'en général, après analyse avec la grille QUADAS⁴, les études ont obtenu de mauvais scores (sans les détails de l'analyse critique réalisée), traduisant un risque de biais. Par ailleurs, selon les auteurs, un biais de publication n'est pas à exclure car il est toujours possible que les résultats d'études négatives ne soient pas accessibles.

Résultats

Dans cette méta-analyse, les résultats de l'EBUS-TBNA ont été comparés à ceux des techniques d'imagerie et non à ceux des techniques dites de référence dans l'évaluation médiastinale (médiastinoscopie ou les autres techniques plus invasives).

Le tableau de contingence 2x2 a été reconstitué après l'extraction des données des patients dans chaque étude en les classant dans une des quatre catégories suivantes : vrai positif (VP), faux positif (FP), vrai négatif (VN) et faux négatif (FN). Les données ont été ensuite regroupées dans un modèle statistique approprié.

Ainsi, cette méta-analyse a montré une sensibilité de l'EBUS-TBNA de 0,88 IC 95 % [0,79 ; 0,94] et une spécificité de 100 % IC 95 % [0,92 ; 1,00]. Toutefois, l'hétérogénéité⁵ des résultats est sta-

⁴ QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) : il s'agit d'une grille pour évaluer la qualité méthodologique d'une étude diagnostique.

⁵ L'hétérogénéité se définit par le rejet de l'hypothèse d'homogénéité des effets traitement. Une hétérogénéité peut être le témoin d'une interaction entre une covariable et l'effet du traitement. Elle peut aussi provenir d'une forte variabilité aléatoire de l'effet sans qu'il soit possible de rattacher ces fluctuations à un ou des facteurs bien précis. L'effet est alors inconstant d'un essai à l'autre et pose la question du bien-fondé du regroupement de ces essais. Source : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/chap24.pdf>

tistiquement significative. L'inclusion de patients de différents types ou l'inclusion d'études rétrospectives et prospectives pourrait expliquer en partie cette hétérogénéité. L'aire sous la courbe est de 0,99 IC 95 % [0,96 ; 1,00].

Par ailleurs, selon les auteurs, la validité externe de ces résultats est incertaine notamment si la technique est réalisée par des opérateurs qui ne sont pas expérimentés.

► La méta-analyse de Gu *et al.*, 2009 (10)

Présentation de la méta-analyse

Gu *et al.* ont réalisé en 2009 une méta-analyse des données des études disponibles évaluant la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA dans la stadification ganglionnaire au cours d'un cancer de poumon. Les patients inclus dans les études originales présentaient un cancer de poumon (suspecté ou avéré) avec des ganglions médiastinaux identifiés avec les résultats d'imagerie, TDM ou TEP.

Les tests comparateurs dans les études originales n'étaient pas détaillés.

Dans cette méta-analyse, deux études rétrospectives (sur les 11 inclus), dont une portant sur un très faible nombre de patients (seulement 11 patients) ont été incluses. Les huit autres études étaient prospectives et le type d'une étude non documenté. La qualité méthodologique des études originales a été évaluée par les auteurs à l'aide du QUADAS. Toutefois, les résultats de cette analyse critique n'étaient pas présentés dans l'article.

Par ailleurs, les auteurs ont analysé et montré que le risque de biais de publication était minime même si ce risque ne peut être complètement éliminé.

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (cf. Annexe 3).

Résultats

Cette méta-analyse a montré une sensibilité combinée (« *pooled sensitivity* »)⁶ de 0,93 IC 95 % [0,91 ; 0,94] et une spécificité combinée (« *pooled specificity* ») de 100 % IC 95 % [0,99 ; 1,00].

L'hétérogénéité des résultats est également statistiquement significative. Plusieurs analyses de sous-groupe ont été ainsi réalisées par les auteurs notamment des analyses en tenant compte des résultats d'imagerie (TDM et/ou TEP) dans les études incluses. Ainsi, les résultats de l'analyse des études incluant uniquement des patients présentant des ganglions positifs à la TDM et/ou TEP a montré une sensibilité combinée de 0,94 IC 95 % [0,93 ; 0,96]. Cette sensibilité combinée devenait 0,76 IC 95 % [0,65 ; 0,85] si les études étaient incluses indépendamment des résultats d'imagerie. La différence entre ces deux cas est statistiquement significative ($p=0,02$) et pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité. Par ailleurs, l'inclusion d'études rétrospectives et prospectives ainsi que d'une étude de très faible nombre de patients (11 patients) donnant une sensibilité et une spécificité de la technique à 100 % (IC 95 % non disponibles) pourrait être source d'hétérogénéité.

Les résultats de cette méta-analyse devraient être interprétés avec précaution car l'inclusion d'étude de faible niveau de preuve, avec des risques importants de biais, peut induire des biais dans les résultats de la méta-analyse elle-même.

⁶ La sensibilité combinée ou « *pooled sensitivity* » et la spécificité combinée ou « *pooled specificity* » ont été obtenues en combinant les sensibilités et les spécificités estimées dans chaque étude incluse.

► La méta-analyse de Chandra *et al.*, 2012 (36)

Présentation de la méta-analyse

L'objectif de Chandra *et al.* était de réaliser une méta-analyse des études prospectives disponibles afin de définir la performance diagnostique de l'EBUS-TBNB (EBUS-*Transbronchial Needle Biopsy*) dans la stadification ganglionnaire en présence d'adénopathies médiastinales et hilaires d'origine maligne ou pour l'exploration des adénopathies d'étiologie bénigne. Il est important de préciser que cette équipe utilisait ce terme EBUS-TBNB mais après vérification, il s'agit de l'évaluation de la même technique, avec inclusion d'études évaluant l'EBUS-TBNA.

Les patients inclus dans les études originales présentaient soit des ganglions médiastinaux/hilaires quelle qu'en soit l'origine, soit une suspicion de cancer de poumon accompagnée ou non de ganglion médiastinal (résultats positifs au TDM), soit des ganglions bénins faisant suspecter une sarcoïdose.

Dans les études originales incluses, le test de référence était une combinaison des résultats de techniques plus ou moins invasives (EBUS-TBNA +/- médiastinoscopie +/- thoracotomie) avec ou sans un suivi clinique avec ou sans les résultats cyto/histologiques des ganglions prélevés.

Dans cette MA, les 14 études incluses étaient toutes prospectives. La qualité méthodologique des études originales a été évaluée par les auteurs à l'aide du QUADAS adapté de neuf items. Selon les auteurs, les études incluses étaient de moyenne à bonne qualité méthodologique.

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (cf. Annexe 3).

Il est à noter qu'un biais de publication n'est pas exclu, les auteurs ne l'ont pas analysé. De plus, la liste des études non incluses n'est pas disponible.

Résultats

Cette méta-analyse d'études prospectives multinationales a montré que la sensibilité combinée de l'EBUS-TBNA est de 0,92 IC 95 % [0,91 ; 0,93] ($I^2 = 74,3\%$) ; la spécificité combinée de 100 % IC 95 % [0,90 ; 1,00] ($I^2 = 0\%$).

On constate une hétérogénéité statistiquement significative de la sensibilité que les auteurs ont essayé d'analyser.

Ainsi, une analyse de sensibilité en tenant compte de la taille des aiguilles utilisées dans les différentes études (de 19G à 22G) et en tenant compte de la pratique d'examen extemporané ou pas ont montré une différence statistiquement non significative (données non détaillées dans l'article).

Selon les auteurs, l'analyse de sous-groupe en tenant compte de l'origine bénigne des ganglions (deux études) vs ganglions d'origine maligne (12 études) ne serait pas fiable du fait du nombre trop différent d'études à comparer. L'inclusion d'études avec des types de patients différents, notamment présentant des ganglions d'origine maligne ou bénigne, pourrait toutefois questionner sur la pertinence de combiner toutes ces études et de réaliser une méta-analyse de ces données.

Les analyses de sous-groupe basées sur le nombre d'aspiration par ganglions, sur la localisation ganglionnaire et sur la taille des ganglions n'étaient pas réalisables, faute de données.

Les résultats de cette méta-analyse devraient donc être interprétés avec précaution.

Par ailleurs, les auteurs ont intégré le niveau d'expérience de l'opérateur parmi les items de la grille QUADAS. Cet item est important pour l'évaluation de l'EBUS-TBNA car il s'agit d'une technique assez récente nécessitant une période d'apprentissage. Les résultats peuvent donc varier en fonction de l'expérience de l'opérateur. Toutefois, les auteurs n'ont émis aucune conclusion sur cet aspect.

Conclusion de ces trois méta-analyses

Au total, les conclusions de ces trois méta-analyses sur l'EBUS-TBNA sont convergentes vers un intérêt de l'utilisation de la technique pour la stadification ganglionnaire médiastinale et sont donc cohérentes avec la demande. Mais les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la qualité méthodologique de ces MA faible (deux des trois méta-analyses) ou moyenne (une des trois), d'une hétérogénéité des résultats statistiquement significative et des risques de biais importants.

Conclusion pour l'indication : la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer bronchique

En ce qui concerne la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer bronchique, selon les données de la littérature synthétique sélectionnée (huit recommandations de bonne pratique, deux revues systématiques des agences d'HTA, trois méta-analyses) :

- l'EBUS-TBNA est une technique d'intérêt pour la stadification ganglionnaire médiastinale et hilare au cours d'un cancer de poumon suspecté ou déjà diagnostiqué ;
- cette technique est une alternative aux méthodes plus invasives ;
- elle peut être proposée et recommandée en première intention car du fait de leur spécificité, en cas de résultat positif, elle permet d'éviter la médiastinoscopie ;
- en revanche, en cas de négativité, une confirmation des résultats devrait être faite par une médiastinoscopie qui est la technique de référence ou par toutes autres techniques plus invasives, les plus appropriées.

Ces données sont donc convergentes entre-elles et cohérentes avec la demande.

Il est à noter que ces données sont de qualité méthodologique variable :

- les huit recommandations sélectionnées sont d'assez bonne qualité méthodologique (moyenne à bonne) et reposent sur des données de niveau de preuve variable (de faible à élevé) ;
- l'une des revues systématiques de la littérature réalisée par des agences HTA est aussi d'assez bonne qualité méthodologique, mais l'autre non ;
- les méta-analyses sont de qualité méthodologique faible et leurs résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'hétérogénéité et des risques de biais importants.

3.2 Diagnostic en cas de suspicion de cancer de poumon

Seules quatre des recommandations sélectionnées traitent de cette indication (29, 30, 32, 37). Aucune des méta-analyses sélectionnées ni aucune des revues systématiques des agences d'évaluation ne portait sur l'intérêt de l'EBUS-TBNA devant une suspicion d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC).

3.2.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

► Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Pour rappel, plus de 80 % des cancers du poumon sont des CBNPC (18).

Présentation des recommandations

Les recommandations élaborées par le *Belgian Health Care Knowledge Centre* en 2013 étaient axées sur le diagnostic, le traitement et le suivi des CBNPC et des CBPC.

Celles du *National Comprehensive Cancer Network*, élaborées en 2014, sont des recommandations sur le diagnostic uniquement des CBNPC (29).

Qualité méthodologique

L'analyse de ces deux recommandations avec la grille AGREE II a permis de conclure qu'il s'agit de recommandations de bonne qualité méthodologique (cf. Annexe 6).

Résultats

Selon les recommandations du *Belgian Health Care Knowledge Centre* de 2013, la biopsie de la tumeur primitive peut être effectuée, et en s'aidant des résultats de la TDM ou de la TEP-TDM, avec la ponction transthoracique à l'aiguille (PTTA) échoguidée, l'EBUS-TBNA ou la bronchoscopie en fonction de la localisation des lésions, des matériels disponibles dans le centre et de l'expérience de l'équipe médicale quand le type de traitement dépend des résultats de ces explorations (recommandations sans gradation) (30).

Par ailleurs, en 2014, selon le *National Comprehensive Cancer Network*, en cas de suspicion de CBNPC, plusieurs techniques peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic : analyse cytologique des expectorations, bronchoscopie avec biopsie et PTBA, PTTA, thoracocentèse, médiastinoscopie, vidéothoroscopie et biopsie au cours d'une intervention chirurgicale. D'autres techniques supplémentaires peuvent être utilisées notamment l'EBUS-TBNA. Ces recommandations reposent sur des données de niveau de preuve peu élevé et résultent d'un consensus entre experts (grade 2A) (29).

► Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Pour rappel, le CBPC représente environ 15 % des cancers du poumon (14).

Présentation des recommandations

L'*American College of Chest Physicians* a élaboré en 2013 des recommandations axées sur le diagnostic et la prise en charge d'un cancer de poumon (37).

Celles Früh *et al.* (recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO)) étaient des recommandations sur le diagnostic, le traitement et le suivi des CBPC uniquement (32).

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a montré que les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* sont de bonne qualité méthodologique.

Par contre, la méthode d'élaboration des recommandations n'était pas présentée dans celles élaborées par Früh *et al.* et l'appréciation de la qualité méthodologique n'a pu être réalisée.

Les détails des résultats de l'analyse avec la grille AGREE II sont détaillés en Annexe 6.

Résultats

En 2013, selon l'*American College of Chest Physicians* (recommandation de bonne qualité méthodologique), devant une suspicion de cancer de poumon, avec des résultats d'imagerie montrant une image d'infiltration médiastinale mais sans autres localisations métastatiques (TEP négative), il est recommandé que le diagnostic de cancer de poumon soit confirmé avec la méthode la moins invasive et la plus sûre (EBUS-TBNA, EUS-FNA, PTTA ou médiastinoscopie). Ces recommandations reposent sur des données d'évidence modérée (grade 1C) (37).

Par ailleurs, toujours selon l'*American College of Chest Physicians*, devant une suspicion clinique et radiologique d'un CBPC, il est recommandé de confirmer le diagnostic avec les techniques les moins invasives (telles que l'analyse cytologique des expectorations, thoracotomie, ponction-biopsie à l'aiguille (FNA), bronchoscopie avec ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille (TBNA)) et les plus adaptées à l'état du patient. Ces recommandations reposent sur des données d'évidence modérée (grade 1C) (37).

A titre d'information, les recommandations de l'ESMO rappellent que devant un CBPC, la bronchoscopie reste la meilleure méthode⁷ pour permettre de réaliser une biopsie. Mais selon les auteurs, du fait de la localisation centrale fréquente de la tumeur, d'autres méthodes peuvent être utilisées pour la biopsie notamment la médiastinoscopie, l'EBUS-TBNA, l'EUS-FNA, la PTTA ou même une thoracoscopie si nécessaire (sans gradation, méthode d'élaboration des recommandations non documentée, ces recommandations sont considérées comme des avis d'expert) (32).

Conclusion pour l'indication : diagnostic en cas de suspicion de cancer de poumon

En résumé, en ce qui concerne le diagnostic en cas de suspicion de cancer de poumon (CBNPC et CBPC), selon les données de la littérature sélectionnée (quatre recommandations) :

- devant une suspicion de CBNPC, plusieurs techniques, dont l'EBUS-TBNA, peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic en fonction de la localisation des lésions, des matériels disponibles dans le centre et de l'expérience de l'équipe médicale quand le type de traitement dépend des résultats de ces explorations ;
- en cas de suspicion clinique et radiologique d'un CBPC, il est recommandé de confirmer le diagnostic avec les techniques les plus adaptées à l'état du patient et les moins invasives. L'EBUS-TBNA fait partie des techniques pouvant être utilisées.

Ces recommandations sont convergentes entre elles et cohérentes avec la demande. Par ailleurs :

- trois de ces quatre recommandations sont de bonne qualité méthodologique, la qualité méthodologique d'une des recommandations n'a pas pu être appréciée car la méthode d'élaboration n'était pas présentée ;
- les préconisations concernant l'EBUS-TBNA dans cette indication reposent sur des données de niveau d'évidence modérée ou faible.

⁷ Aucune précision ni critères n'a été donnée permettant de définir ce qu'est une « meilleure méthode ».

3.3 Exploration de masses médiastinales

Seules les données d'une méta-analyse sont disponibles dans cette indication.

3.3.1 Analyse de la méta-analyse de Zhu *et al.*, 2014 (38)

Présentation de la méta-analyse

Une méta-analyse, réalisée en 2014, avait pour objectif de comparer la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA à celle de la PTBA conventionnelle non échoguidée en présence d'une masse médiastinale.

Selon les auteurs, les cinq études incluses dans cette méta-analyse étaient prospectives et randomisées. Une étude a été réalisée en aveugle. Une autre étude avait inclus un faible nombre de patients (15 patients). L'analyse critique par les auteurs des études incluses n'a pas été documentée.

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (cf. Annexe 3).

Résultats

Cette méta-analyse réalisée avec les données d'études prospectives randomisées a montré que l'EBUS-TBNA est plus efficace que la PTBA non échoguidée pour l'exploration d'une masse médiastinale avec une OR combinée de 2,72 IC 95 % [1,7 ; 4,30] $p < 0,001$ (hétérogénéité statistiquement non significative, $I^2 = 0$ %).

Ce résultat devrait toutefois être interprété avec précaution car cette méta-analyse a inclus une étude avec 15 patients, source de biais et pouvant conduire à un risque de surestimation des résultats.

Conclusion sur l'indication : exploration de masses médiastinales

En ce qui concerne l'exploration des masses médiastinales :

- les données de la littérature synthétique disponible (une méta-analyse) ont conclu que l'EBUS-TBNA est plus efficace que la PTBA conventionnelle dans cette indication ;
- ces données sont cohérentes avec la demande mais il est à noter que ces données sont de faible qualité méthodologique.

3.4 Exploration de masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique

L'exploration de masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique est traitée dans deux recommandations (12, 25).

3.4.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

Présentation des recommandations

En 2011, le *British Thoracic Society* a élaboré des recommandations sur la prise en charge des patients adultes ayant besoin d'une bronchoscopie souple afin de poser un diagnostic en présence d'une pathologie pulmonaire (maligne ou bénigne) et pour décider du traitement (25).

Les recommandations du NICE, réactualisées en 2011 par le *National Collaborating Centre for Cancer*, étaient axées sur le diagnostic et le traitement du cancer de poumon (12).

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a permis de conclure que les deux recommandations retenues sont de bonne qualité méthodologique (cf. Annexe 6).

Résultats

Selon les recommandations du *British Thoracic Society* de 2011, l'EBUS-TBNA est une technique efficace pour effectuer un prélèvement en présence d'une masse paratrachéale et péribronchique intraparenchymateuse (25). Cette recommandation repose sur des données de niveau d'évidence peu élevé (grade D).

De même, pour le *National Collaborating Centre for Cancer*, il est conseillé d'utiliser l'EBUS-TBNA pour pratiquer une biopsie des lésions paratrachéales et péribronchiques intraparenchymateuses pulmonaires (sans gradation).

Conclusion pour l'indication : exploration de masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique

En résumé, en ce qui concerne l'exploration des masses paratrachéales et péribronchiques intraparenchymateuses, selon les données de la littérature synthétique sélectionnée (deux recommandations) :

- l'EBUS-TBNA est une technique d'intérêt pour effectuer un prélèvement de ces masses.

Ces deux recommandations sont convergentes entre elles et cohérentes avec la demande. Ces recommandations sont de bonne qualité méthodologique ; les préconisations concernant l'EBUS-TBNA reposent sur des données de niveau d'évidence peu élevé.

3.5 Diagnostic de lymphome

Seule une recommandation traite de cette indication (25).

3.5.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

Présentation

Le *British Thoracic Society* a élaboré en 2011 des recommandations sur la prise en charge des patients adultes ayant besoin d'une bronchoscopie souple afin de poser un diagnostic en présence d'une pathologie pulmonaire (maligne ou bénigne) et pour décider du traitement (25).

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a permis de conclure que cette recommandation de bonne pratique est de bonne qualité méthodologique (cf. Annexe 6).

Résultats

Cette recommandation a conclu que le niveau d'évidence des données est insuffisant et ne permet pas de recommander l'utilisation habituelle de l'EBUS-TBNA pour faire le diagnostic d'un lymphome (25). Cette recommandation repose sur des données de niveau de preuve peu élevé (grade D).

Conclusion pour l'indication : diagnostic de lymphome

En ce qui concerne le diagnostic de lymphome, selon les données de la littérature sélectionnée (une recommandation),

- le niveau d'évidence des données est insuffisant et ne permet pas de recommander l'utilisation habituelle de l'EBUS-TBNA pour faire le diagnostic d'un lymphome.

La littérature synthétique sélectionnée ne permet donc pas de soutenir la demande. Cette recommandation est de bonne qualité méthodologique ; les préconisations concernant l'EBUS-TBNA reposent sur des données de niveau d'évidence peu élevé.

3.6 Suspicion de sarcoïdose

Pour rappel, la sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue, caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints, avec une prédilection pour le poumon et le système lymphatique. La sarcoïdose donne dans 90 % des cas une atteinte médiastino-pulmonaire. Il s'agit d'une maladie ubiquitaire dont l'incidence varie avec l'âge, la race, le sexe et la géographie. L'incidence est estimée entre 3 et 10 pour 100 000 et la prévalence entre 10 et 20 pour 100 000 dans la plupart des études (39).

La sarcoïdose est associée à une mortalité accrue une fois passé l'âge de 55 ans. En 2013, selon Valeyre *et al.*, une tendance à une augmentation progressive de la mortalité de la maladie est aussi constatée. La sarcoïdose elle-même constitue le principal facteur de surmortalité, avant tout en raison de l'atteinte pulmonaire, en cas de fibrose pulmonaire avec syndrome restrictif sévère et hypertension portale (HTP), mais aussi à un moindre degré des atteintes cardiaques, neurologiques ou hépatiques. La sarcoïdose est associée à un risque accru de maladie thromboembolique quels que soient l'âge, l'ethnie ou le sexe (39).

Dans l'ensemble de la littérature synthétique sélectionnée, une recommandation de bonne pratique et une méta-analyse traitent de l'intérêt d'utiliser la technique d'EBUS-TBNA devant une suspicion de sarcoïdose (25, 40).

3.6.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

Présentation et qualité méthodologique

Les recommandations de 2011 du *British Thoracic Society* sont axées notamment sur le diagnostic d'une pathologie pulmonaire maligne ou bénigne, sont disponibles (25). Pour rappel, il s'agit d'une recommandation de bonne qualité méthodologique (cf. Annexe 6).

Résultats

Cette recommandation a conclu que l'EBUS-TBNA est une technique efficace pour effectuer un échantillonnage des ganglions médiastinaux et hilaires devant une suspicion de sarcoïdose et qu'elle pourrait être utilisée concomitamment avec des ponctions-biopsies endobronchiques et transbronchiques (recommandation basée sur des données de niveau de preuve correcte, grade B), bien que la PTBA conventionnelle (non échoguidée) soit également une technique sûre pour effectuer cet échantillonnage (recommandation basée sur des données de niveau de preuve correcte, grade B).

3.6.2 Analyse de la méta-analyse d'Argawal *et al.*, 2012 (40)

Présentation de la méta-analyse

Argawal *et al.* avaient pour objectif de réaliser une méta-analyse de toutes les études disponibles afin d'évaluer l'efficacité (traduite par l'évaluation du rendement diagnostique, en %) et la sécurité de l'EBUS-TBNA en présence de ganglion médiastinal faisant suspecter une sarcoïdose.

Le diagnostic positif de sarcoïdose était bien précisé *a priori* et était défini comme l'aspiration ganglionnaire montrant des épithélioïdes, des granulomes non caséux sans nécrose ou des épithélioïdes et des cellules géantes **avec** absence de malignité, de lymphome ou d'une infection (notamment la tuberculose ou une maladie fongique). Le test de référence n'a pas été décrit dans cette méta-analyse.

Les patients inclus dans les études souffraient de sarcoïdose de stade différent : stade I ou II dans huit études, tout stade dans deux études et le stade n'était pas décrit dans cinq études.

Six des 15 études incluses étaient rétrospectives, les neuf autres des études prospectives. Une étude portait sur un faible nombre de patients (14 patients).

L'analyse critique des études incluses par les auteurs a été faite avec la grille QualSyst⁸ évaluant dix items. Cette grille est utilisée notamment pour l'analyse critique des études qualitatives. Les auteurs ont conclu que ce sont des études de bonne qualité générale avec un score médian de 18 (18-19)/20.

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (cf. Annexe 3).

Résultats

Cette méta-analyse a montré que le rendement diagnostique combiné est de 79 % IC 95 % [71 ; 86] ($I^2=79,7$ %) (40).

L'hétérogénéité des résultats est statistiquement significative. Des analyses de sous-groupes ont été ainsi réalisées par les auteurs.

Ainsi, l'analyse de deux groupes différents, selon qu'un examen extemporané (*Rapid On-Site Evaluation*, ROSE) ait été réalisé ou non, n'a pas montré une différence statistiquement significative du rendement diagnostique (80,1 % avec ROSE vs 81,3 % sans ROSE ($p=0,66$)).

L'analyse de deux groupes incluant les études prospectives vs les études rétrospectives a montré un rendement diagnostique différent statistiquement significative de 83,9 % (groupe études prospectives) vs 74,3 % (groupe étude rétrospectives) ($p= 0,006$).

Toutefois, l'hétérogénéité des résultats persistaient malgré une analyse de sensibilité n'incluant que les études prospectives ($I^2=84$ %) ou après l'inclusion uniquement des études où les examens extemporanés (ROSE) étaient pratiqués ($I^2=79,4$ %).

Les résultats de cette méta-analyse doivent donc être interprétés avec précaution car d'une part, l'inclusion d'études rétrospectives, sources importantes de biais, peut entraîner des biais dans les résultats de la méta-analyse et d'autre part, l'hétérogénéité des résultats peut être liée à d'autres variables non identifiées qui pourraient modifier les résultats obtenus.

Conclusion pour l'indication : diagnostic de sarcoïdose

En résumé, en ce qui concerne le diagnostic de sarcoïdose,

- selon la recommandation issue de la littérature synthétique sélectionnée, l'EBUS-TBNA est une technique d'intérêt pour effectuer un échantillonnage des ganglions médiastinaux et hilaires devant une suspicion de sarcoïdose. Cette recommandation est de bonne qualité méthodologique et cette préconisation concernant l'EBUS-TBNA repose sur des données de niveau de preuve correcte. Cette recommandation est donc cohérente avec la demande ;
- c'est aussi le cas de la méta-analyse mais il est à noter que celle-ci est de faible qualité méthodologique et que ses résultats sont hétérogènes et soumis à un risque de biais.

⁸ Les items de la grille QualSyst (grille pour analyser les études qualitatives) sont les suivants : la question/objectif bien décrite, design de l'étude bien décrit et approprié, contexte de l'étude bien clarifié, par rapport à l'état de connaissance disponible, échantillonnage bien décrit, pertinent et justifié, méthode de collection des données décrite clairement, méthode d'analyse des données décrite clairement, utilisation des procédures de vérification des données, conclusions en rapport avec les résultats obtenus, résumé en rapport avec les résultats.

3.7 **Re-staging des CBNPC : notamment la prise en charge des CBNPC au stade IIIaN2**

Concernant le *re-staging* après un traitement initial du cancer de poumon notamment au stade IIIaN2, deux recommandations traitent de cette indication (2, 29).

Cette indication n'a été évaluée dans aucune des méta-analyses ou revues systématiques des agences d'évaluation sélectionnées. Dans les méta-analyses d'Adams *et al.* et de Gu *et al.*, le *re-staging* est même un des critères d'exclusion des études (35) (10).

3.7.1 **Analyse des recommandations**

Présentation des recommandations

Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network*, élaborées en 2014, sont axées sur le diagnostic des CBNPC (29).

Celles de l'ESMO, élaborées par de Leyen *et al.* sont des recommandations sur la stadification ganglionnaire médiastinal (2).

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a permis de conclure que la recommandation du *National Comprehensive Cancer Network*, est de qualité méthodologique moyenne (cf. Annexe 6).

Par contre, la méthode d'élaboration des recommandations n'était pas présentée dans celles élaborées par de Leyen *et al.* et l'appréciation de la qualité méthodologique n'a pu être réalisée.

Résultats

Selon le *National Comprehensive Cancer Network* (recommandation de qualité méthodologique moyenne), bien que techniquement possible, une deuxième médiastinoscopie est moins précise. Il est conseillé si possible d'effectuer l'EBUS+/-EUS en première intention lors de l'évaluation initiale avant tout traitement et de réserver la médiastinoscopie pour le *re-staging* (réévaluation du stade) après un traitement (29). Cette recommandation repose sur des données de niveau de preuve peu élevé et résulte d'un consensus entre experts (grade 2A).

Par ailleurs, la réalisation de l'EBUS-TBNA lors d'un *re-staging* a été discutée dans les recommandations européennes en 2013 mais aucune recommandation portant précisément sur l'EBUS-TBNA n'a été au final élaborée (2).

Conclusion pour l'indication : *re-staging* au cours d'un CBNPC

En ce qui concerne le *re-staging* ou la réévaluation du stade de cancer de poumon du patient après un traitement initial,

- les données de la littérature synthétique disponibles ne permettent pas de faire des conclusions quant à l'intérêt l'EBUS-TBNA dans cette indication.

Les données de la littérature synthétique ne soutiennent pas la demande. Les données des deux recommandations ne sont pas convergentes et deux des méta-analyses sélectionnées ont exclues cette indication.

3.8 Exploration des ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extrathoracique

L'indication de la réalisation de l'EBUS-TBNA pour explorer les ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extrathoracique n'a pas été discutée dans les recommandations sélectionnées. Seule une méta-analyse traite de cette indication (13).

3.8.1 Analyse de la méta-analyse de Yang *et al.*, 2014 (13)

Présentation de la méta-analyse

En 2014, Yang *et al.* ont réalisé une méta-analyse des données des études disponibles évaluant la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA en présence de métastases ganglionnaires médiastinales au cours d'un cancer extrathoracique.

Plusieurs types de cancers extrathoraciques, pouvant entraîner une métastase ganglionnaire médiastinale, étaient représentés dans les études incluses pour réaliser cette méta-analyse.

Les tests comparateurs dans les études incluses n'étaient pas détaillés.

Deux des six études incluses étaient rétrospectives. Dans une autre étude, les patients étaient inclus de façon prospective et dans trois autres, l'inclusion était faite de manière consécutive.

L'analyse critique des études a été faite à l'aide de QUADAS, les résultats de cette analyse étaient bien décrits dans l'article. Selon les auteurs, tous les éléments étaient conformes aux critères de la grille QUADAS sauf pour deux items (un item traduisant le fait qu'aucune des études n'a utilisé le même test de référence (suivi clinique/radiologique, ou chirurgicale) et un autre indiquant une description insuffisante des pertes de vue sauf dans deux études).

Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (cf. Annexe 3).

Résultats

Cette méta-analyse a montré une sensibilité combinée de 0,85 IC 95 % [0,80 ; 0,89] et une bonne spécificité combinée de 0,99 IC 95 % [0,95 ; 1,00] de l'EBUS-TBNA. L'hétérogénéité n'est pas statistiquement significative.

Les résultats de cette méta-analyse doivent toutefois être interprétés avec précaution car l'inclusion d'études rétrospectives (deux sur les six incluses), source importante de biais, peut entraîner des biais dans les résultats de la méta-analyse réalisée avec ces données.

Conclusion pour l'indication : exploration des ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extrathoracique

En ce qui concerne l'exploration des ganglions médiastinaux ou hilaires dans un contexte d'un cancer extrathoracique,

- les données de la littérature synthétique (une méta-analyse) ne permettent pas de faire des conclusions quant à l'intérêt de l'EBUS-TBNA dans cette indication ;
- les données de la méta-analyse sont de faible qualité méthodologique.

3.9 Autres indications revendiquées : diagnostic devant toutes adénopathies médiastinales de manière générale, y compris les ganglions liés à la granulomatose ou à la tuberculose

Aucune donnée de la littérature synthétique sélectionnée ne traite de la réalisation d'une EBUS-TBNA en présence de toutes adénopathies médiastinales toutes causes, y compris les ganglions liés à la granulomatose ou à la tuberculose.

Conclusion pour l'indication : diagnostic devant toutes adénopathies médiastinales de manière générale, y compris les ganglions liés à la granulomatose ou à la tuberculose

L'analyse de la littérature synthétique sélectionnée ne permet pas de soutenir la demande concernant cette indication.

4. Sécurité de la technique

Les données sur la sécurité de l'EBUS-TBNA dans ce travail sont basées essentiellement sur une revue systématique de la littérature réalisée en 2014 (41). Les données sur la sécurité disponibles dans les méta-analyses et les recommandations identifiées sont également rapportées.

4.1.1 Analyse de la revue systématique de la littérature

Présentation de la revue systématique de von Bartheld *et al.*

L'objectif de cette revue systématique de 2014 (41) était de déterminer l'incidence des effets indésirables graves (EIG) et non graves (EI) attribuables à l'EBUS-TBNA et l'EUS-FNA lors de l'exploration médiastinale et d'identifier le type de patient particulièrement à risque.

Quatre études randomisées contrôlées, 186 études non randomisées dont 109 prospectives et 77 rétrospectives ont été incluses dans cette revue. Sur ces 190 études (recherche entre 1995 et 2012), 81 études (9 119 patients) concernaient l'EBUS-TBNA, 99 l'EUS-FNA (6 042 patients) et dix articles les deux techniques combinées (1 020 patients).

Plusieurs types de technique d'anesthésie ont été utilisés dans ces études (anesthésie générale, sédation, ou combinaison de technique). Le type de sédation n'était pas décrit dans 42 articles. Plusieurs types d'aiguille ont été également utilisés : 22G dans 124 études, 21G dans sept études, 23G dans trois études, 19G dans trois études et 20G dans une étude.

Dans cette revue systématique de la littérature réalisée en 2014, 81 études (9 119 patients) sur les 190 identifiées analysaient les effets indésirables pouvant être attribués à l'EBUS-TBNA.

Qualité méthodologique

Selon les auteurs, cette revue avait plusieurs limites liées notamment au type et à la qualité des études incluses, au possible biais de publication (inclusion à tort d'une étude ou au contraire non inclusion d'étude pertinente) et à l'absence de liste des études exclues. Par ailleurs, dans plusieurs études incluses, l'objectif principal était l'efficacité de la technique et non les complications, l'information sur les complications pouvait donc manquer. Enfin, toujours selon les auteurs, il arrive souvent que les effets indésirables sévères ou graves, notamment les complications fatales, ne soient pas publiés (biais de publication).

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette revue systématique de la littérature est de qualité méthodologique moyenne (cf. Annexe 3).

Résultats

Seuls les effets indésirables pouvant être attribués à l'EBUS-TBNA sont considérés dans ce travail.

Au total, sur les 9 119 patients, 5 et 10 patients ont présenté des effets indésirables graves (EIG) et des effets indésirables non graves (EI) respectivement.

Effets indésirables graves (EIG)

Le taux d'EIG a été de 0,05 % (5 sur 9 119 patients) :

- un cas d'abcès ganglionnaire après une échoendoscopie bronchique avec ponction à l'aiguille d'un ganglion kystique sous-carénaire. L'abcès a été traité avec succès par antibiotique ;
- un cas de sepsis deux jours après la procédure (exploration d'un ganglion paratrachéale droit) chez un patient atteint de tuberculose déjà sous traitement. Le patient est sorti de l'hôpital après six jours d'antibiotique ;

- deux patients ayant eu un pneumothorax suite à l'EBUS-TBNA pour poser le diagnostic de CBNPC et pour une stadification ganglionnaire. Les patients ont eu besoin de drainage thoracique ;
- enfin, un cas de stridor et une hypoxémie due à un œdème des voies aériennes conduisant à l'arrêt de la procédure.

Aucun décès n'a été rapporté. Aucun des EIG n'a entraîné des séquelles permanentes.

Effets indésirables non graves (EI)

Les six EI identifiés étaient :

- un saignement chez quatre patients (un petit saignement au point de la ponction chez un patient, aucun traitement chez un autre mais besoin d'instillation de noradrénaline pour arrêter le saignement chez trois patients) ;
- une fibrillation auriculaire chez un patient ;
- une toux sévère chez un patient nécessitant l'arrêt de la procédure.

Les quatre autres EI n'étaient pas décrits clairement.

Limites dans l'interprétation de ces résultats

Selon les auteurs, la période de suivi des patients était différente d'une étude à l'autre. Pour les complications qui apparaissent pendant ou juste après la procédure (hémorragie/saignement notamment), une longue période de suivi n'est pas nécessaire. Par contre, pour les complications qui surviennent à distance (telle que les complications infectieuses), une absence de période de suivi suffisante risque d'entraîner une sous-estimation des complications.

Par ailleurs, toujours selon les auteurs, les EI étaient majoritairement rapportés par les patients, ceci peut être une source de sous-estimation de leur taux.

4.1.2 Les données disponibles dans les méta-analyses et les recommandations

Les auteurs des recommandations (25, 27, 37) et de la revue systématique de MSAC (18) ont conclu que l'EBUS-TBNA est une méthode sûre notamment pour la stadification ganglionnaire médiastinale. Ces recommandations sont de qualité méthodologique variable (faible à bonne). Les données sont de niveau de preuve correcte.

Par ailleurs, les complications énumérées ci-après ont été identifiées dans les études incluses dans les méta-analyses. Ce sont des données qui ont été rapportées par les auteurs, aucune analyse n'a été faite sur ces données :

- sur les 1 299 patients inclus dans la méta-analyse de Gu *et al.*, il a été rapporté un cas de pneumothorax et un cas d'hypoxémie transitoire (10) ;
- sur les 1 658 patients inclus dans les 14 études de la méta-analyse de Chandra *et al.*, une hyperhémie et œdème des voies respiratoires avec stridor et hypoxie et trois cas de saignements mineurs ont été rapportés (36) ;
- aucune complication n'a été rapportée dans la méta-analyse de Zhu *et al.* (38) ;
- un cas d'insuffisance respiratoire avec désaturation sur les 533 patients dans la méta-analyse de Yang *et al.* (13) ;
- un cas de pneumothorax, un cas d'hémorragie mineure, un cas d'œdème des voies respiratoires/hypoxémie et une toux prolongée sur les 532 patients inclus dans la méta-analyse d'Agarwal *et al.* (40).

Conclusion sur les données de sécurité de l'EBUS-TBNA

Selon la littérature synthétique sélectionnée, l'EBUS-TBNA apparaît comme une technique sûre sur la base :

- du taux d'effets indésirables graves estimé dans une revue systématique, de qualité méthodologique moyenne, à 0,05 % ; et
- sur la base des conclusions de quatre recommandations de qualité méthodologique variable (faible à bonne) avec des données de niveau de preuve correcte.

Le taux des effets indésirables graves, signalés dans les publications retenues, reste faible. Toutefois, les effets indésirables (non graves) liés à l'EBUS-TBNA disponibles dans la littérature synthétique restent des données majoritairement rapportées par les patients et leur taux peut donc être sous-estimé.

Conclusion

L'échoendoscopie bronchique avec ponction tranbronchique à l'aiguille fine, ou EBUS-TBNA, est une modalité d'exploration ganglionnaire médiastinale supplémentaire permettant d'éviter le recours à d'autres techniques plus invasives. En effet, la médiastinoscopie, plus invasive, reste actuellement le test de référence dans l'évaluation médiastinale.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de l'EBUS-TBNA dans l'exploration ganglionnaire médiastinale au cours de pathologies pulmonaires malignes ou bénignes, en vue de son inscription à la CCAM.

La méthode de travail retenue est basée sur une analyse de cohérence entre la demande et la littérature synthétique incluant les recommandations de bonne pratique, les revues systématiques de la littérature dont celles réalisées par les agences d'HTA et les méta-analyses.

En conclusion, il y a convergence dans les données de la littérature synthétique analysée et cohérence avec la demande dans les indications suivantes pour lesquelles l'EBUS-TBNA est considérée comme une technique d'intérêt :

- stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un cancer de poumon ;
- diagnostic initial en présence de ganglion médiastinal devant une suspicion de cancer de poumon ;
- exploration des masses médiastinales ;
- exploration des masses pulmonaires en contact avec la paroi trachéo-bronchique ;
- diagnostic devant une suspicion de sarcoïdose.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- BDSP - Banque de Données en Santé Publique
- Science Direct (Elsevier)
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Cancer du poumon : recommandations			
Etape 1	"Lung Neoplasms"[Majr] OR lung cancer Or lung neoplasm* Field: Title	01/2004-11/2014	303
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		
Maladies pulmonaires interstitielles : recommandations			
Etape 3	"Lung Diseases, Interstitial"[Mesh] or interstitial lung disease* OR sarcoidosis Field: Title	01/2004-06/2014	65
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		
Echoendoscopie bronchique : méta analyses, revues systématiques			
Etape 4	[EBUS or endobronchial echograph* or endobronchial ultrasound* or echo-endoscop* or esophageal ultrasound* or bronchial ultrasound* or endobronchial ultrasonograph* or bronchial ultrasonograph* or bronchial echography or esophageal ultrasonograph* or esophageal echograph* Or Endobronchial ultrasonography OR Endobronchial ultrasound-guided transbronchial Field: Title/Abstract OR ("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[Mesh] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Endosonography"[Mesh]) AND "Bronchoscopy"[Mesh]]	01/2004-11/2014	29
ET			
Etape 5	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Filters: Abstract; Publication date from 2004/01/01; English; French; Field: Title/Abstract		

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Ganglions médiastinaux : méta analyses, revues systématiques			
Etape 6	("Lymph Nodes"[Mesh] AND "Mediastinum"[Mesh] AND "Neoplasm Staging"[Mesh]) OR mediastinal stag* or mediastinal node* Filters: Abstract; Field: Title/Abstract	01/2004-11/2014	17
ET Etape 5	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Filters: Abstract; Publication date from 2004/01/01; English; French; Field: Title/Abstract		
Nombre total de références obtenues			414

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillées tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*.

Les sites Internet internationaux des sociétés de cancérologie ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*
- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Agency for Healthcare Research and Quality / National Quality Measures Clearinghouse*
- *Agency for Healthcare Research and Quality / Patient Safety Network*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *American Society of Clinical Oncology*
- *American College of Physicians*
- *American College of Surgeons*
- *American Medical Association*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
- *Bibliothèque médicale Lemanissier*
- *British Thoracic Society*
- *British Columbia Cancer Agency*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Cancer Care Ontario*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *CISMeF*
- *CMAInfobase*
- *Collège des Médecins du Québec*
- *Cochrane Library Database*
- *Centre for Review and Dissemination databases*
- *Department of Health (UK)*
- *ECRI Institute*
- *Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision*
- *Euroscan*
- *Fédération hospitalière de France*
- *GIN (Guidelines International Network)*

- Haute autorité de santé
- *Horizon Scanning*
- *Institute for Clinical Systems Improvement*
- Institut national du cancer
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- *Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *Iowa Healthcare collaborative*
- *National Comprehensive Cancer Network*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Saskatchewan Cancer Agency*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World Health Organization*

Annexe 2. Données des méta-analyses identifiées

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
Nombre d'études inclus dans la méta-analyse	10	11	14	5	6	15
Nombre total de patients inclus dans la méta-analyse	782 (min 20 - max 300)	1 299 (min 11 - max 502)	1 658 (min 22 - max 502)	407 (min 15 - max 200)	533 (min 48 - max 161)	553 (min 14 - max 105)
Objectifs de la méta-analyse	Evaluation de la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA	Méta-analyse des données de toutes les études disponibles évaluant la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA	Méta-analyse des données des études prospectives pour définir la performance diagnostique de l'EBUS-TBNB. Après vérification, utilisation de terme différent (EBUS-TBNB) mais évaluation de la même technique (avec inclusion d'études utilisant la technique d'EBUS-TBNA).	Comparaison de la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA et TBNA conventionnelle en présence d'une masse médiastinale	Méta-analyse des données de toutes les études disponibles évaluant la performance diagnostique de l'EBUS-TBNA	Méta-analyse des données de toutes les études disponibles évaluant l'efficacité et la sécurité de l'EBUS-TBNA en présence de ganglion médiastinal faisant suspecter une sarcoïdose
Indications étudiées dans la méta-analyse	Stadification ganglionnaire médiastinal	Stadification ganglionnaire médiastinal	Stadification ganglionnaire en présence d'adénopathies médiastinales et hilaires si d'origine malignes ou exploration des adénopathies bénignes	Diagnostic en présence d'une masse médiastinale	Diagnostic des métastases ganglionnaires médiastinales au cours d'un cancer extrathoracique	Diagnostic de sarcoïdose
Test comparateur pour l'évaluation médiastinale	TDM et/ou TEP	Non détaillé	Combinaisons de techniques différentes	PTBA conventionnelle (non échoguidée)	Non détaillé	Non détaillé

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
Type de patients inclus dans la méta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de poumon (CBNPC et CBPC, suspicion ou diagnostiqué) et - Ganglion positif au TDM de petit axe >1cm (n=2) ou <1cm (n=1) ou - Ganglion positif à la TEP (n=2) ou - Intervention chirurgicale possible (n=1) ou - Stade I-IIIa (n=1) - Non décrits dans trois études 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de poumon (suspicion ou diagnostiqué) et - Ganglion positif au CT ou à la TEP (n=8) ou - Indépendamment des résultats de TDM et TEP (n=3) 	<p>Patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des ganglions médiastinaux / hilaires quels que soient l'origine (n=5) - suspicion de cancer de poumons +/- ganglions médiastinaux positifs au TDM (n=6) - présence de ganglions bénins faisant suspecter une sarcoïdose (n=3) 	Patients présentant une masse médiastinale	Patients présentant des métastases ganglionnaires médiastinaux suite à un cancer extrathoracique	<p>Sarcoïdose diagnostiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stade I ou II (n=8 études) - tout stade (n=2 études) - stade non décrit (n=5 études) <p>Dans les critères d'inclusion, le diagnostic positif de sarcoïdose avec l'EBUS-TBNA est défini comme l'aspiration ganglionnaire montrant des épithélioïdes, des granulomes non caséux sans nécrose OU des épithélioïdes et des cellules géantes ET l'absence de malignité, de lymphome ou d'une infection (notamment la tuberculose ou une maladie fongique).</p>
Type d'études incluses (ERC, ...) dans la méta-analyse	Non décrit	<p>Etudes rétrospectives (n=2)</p> <p>Prospectives (n=8)</p> <p>Indéterminé (n=1)</p>	Etudes prospectives multinationales	<p>Etudes prospectives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisée (n=4) - randomisée et en aveugle (n=1) 	<p>Etudes rétrospectives (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospective (n=1) - inclusion de cas consécutifs (n=3) 	<p>Etudes rétrospectives (n=6)</p> <p>Prospectives (n=9)</p>
Test de référence dans les études originales	<p>Médiastinoscopie et/ou thoracotomie (n=6)</p> <p>Test de référence non décrit (n=3)</p>	<p>Confirmation histologique (n=5)</p> <p>Test de référence non décrit (n=6)</p>	<p>Combinaisons de techniques différentes (médiastinoscopie ± EBUS-TBNA positif ± vidéothoroscopie ± suivi clinique ± thoracotomie ± confirmation histologique)</p> <p>Description du test de référence pas claire (n=1)</p>	Confirmation histologique ou analyse cytologique ou surveillance clinique ≥ 6 mois après médiastinoscopie ou chirurgie	Résultats d'imagerie ou confirmation histologique ou chirurgie ou surveillance clinique	Non décrit clairement

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
Analyse critique des études originales par les auteurs	<p>QUADAS</p> <p>Selon les auteurs : mauvais score des études incluses, moyenne de 6,1/14 (min 2 ; max 9)</p>	<p>QUADAS mais résultats non documentés</p>	<p>QUADAS adapté avec 9 items incluant le niveau d'expérience de l'opérateur.</p> <p>Selon les auteurs : études incluses de moyenne à bonne qualité méthodologique</p>	<p>Non renseigné</p>	<p>QUADAS (14 items) avec tableau d'analyse disponible. Evaluation de la qualité méthodologique sans donner des scores globaux (selon les recommandations). Conclusion de l'analyse par les auteurs : « Sauf pour les items 6 et 14, tous les éléments sont conformes aux critères de la grille. Item 6 : aucune des études n'a utilisé le même test de référence (suivi clinique/radiologique, ou chirurgicale). Item 14 : description insuffisante des pertes de vue sauf dans 2 études ».</p>	<p>Grille QualSyst utilisée pour l'analyse critique des études qualitatives. Conclusion des auteurs : études de bonne qualité générale avec un score médian de 18 (18-19)/20</p>
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	<p>Sensibilité, spécificité (avec IC 95 %)</p>	<p>Sensibilité, spécificité (avec IC 95 %)</p>	<p>Vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif ; classification basée sur résultats histologiques des échantillons prélevés avec EBUS-TBNA.</p> <p>Sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance positif et négatif (avec IC 95 %)</p>	<p>OR (Différence entre EBUS-TBNA et PTBA conventionnelle)</p>	<p>Sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance positif et négatif (avec IC 95 %)</p>	<p>Rendement diagnostique (en %)</p>
Résultats des méta-analyses	<p><u>Sensibilité combinée</u> 0,88 IC 95 % [0,79 ; 0,94]</p>	<p><u>Sensibilité combinée</u> 0,93 IC 95 %</p>	<p><u>Sensibilité combinée</u> 0,92 IC 95 % [0,91 ; 0,93]</p>	<p><u>OR combiné</u> 2,72 IC 95 %</p>	<p><u>Sensibilité combinée</u> 0,85 IC 95 %</p>	<p>Rendement diagnostique allant de 54 à 93 % <u>Rendement diagnostique</u></p>

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
	<p>$I^2=71,77\%$</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 100 % IC 95 % [0,92 ; 1,00] $I^2=67,60\%$</p> <p><u>Aire sous la courbe</u> 0,99 IC [95 % 0,96 ; 1,00]</p> <p><u>RV+ combiné</u> 680,86 IC 95 % [22,53 ; 48000,00]</p> <p><u>RV- combiné</u> 0,12 IC 95 % [0,06 ; 0,21]</p> <p>Présence d'hétérogénéité statistiquement significative (sensibilité et spécificité)</p> <p>Pas d'analyses de sensibilité réalisées</p>	<p>[0,91 ; 0,94]</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 100 % IC 95 % [0,99 ; 1,00] $I^2=74,40\%$</p> <p>Présence d'hétérogénéité statistiquement significative</p> <p>Analyses de sous-groupe réalisées :</p> <p><u>Sensibilité si ganglion positif à la TDM ou à la TEP :</u> 0,94 IC 95% [0,93 ; 0,96]</p> <p><u>Sensibilité indépendamment résultats TDM ou TEP :</u> 0,76 IC 95 % [0,65 ; 0,85]</p> <p>Différence significative ($p=0,02$)</p> <p>Analyses de sensibilité basées sur la pratique des examens extemporanés (<i>Rapid on-site evaluation</i>) : différence non significative</p>	<p>$I^2=74,3\%$</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 100 % IC 95 % [0,90 ; 1,00] $I^2=0\%$</p> <p><u>RV+ combiné</u> 5,1 IC 95 % [2,7 ; 9,7] $I^2=0\%$</p> <p><u>RV- combiné</u> 0,13 IC 95 % [0,09 ; 0,19] $I^2=43,8\%$</p> <p>Présence d'hétérogénéité statistiquement significative (sensibilité et LR-)</p> <p>Analyses de sensibilité en fonction de la taille des aiguilles et la pratique des examens extemporanés (<i>Rapid on-site evaluation</i>) : différences non significatives.</p> <p>Analyse en sous-groupe bénin ($n=2$) vs malin ($n=12$) : comparaison non fiable car nombre d'études à comparer trop différent.</p> <p>Analyses en sous-groupes basées sur nombre d'aspiration par ganglion, localisation ganglionnaire et taille des ganglions ne sont pas possibles faute de données</p>	<p>[1,7 ; 4,30]</p> <p>$p<0,001$</p> <p>$I^2=0,0\%$</p> <p>EBUS-TBNA plus performante comparée à la technique TBNA conventionnelle</p>	<p>[0,80 ; 0,89] $I^2=0\%$</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 0,99 IC 95 % [0,95 ; 1,00] $I^2=23,3\%$</p> <p><u>RV+ combiné</u> 28,63 IC 95 % [11,51 ; 71,22] $I^2=0\%$</p> <p><u>RV- combiné</u> 0,16 IC 95 % [0,12 ; 0,21] $I^2=0\%$</p> <p>Pas d'hétérogénéité statistiquement significative.</p> <p>Plusieurs analyses de sous-groupes réalisées.</p>	<p><u>combiné</u> 79 % IC 95 % [71 % ; 86 %]</p> <p>Résultats hétérogènes ($I^2=79,7\%$) liés au type d'étude (prospectives vs rétrospectives), l'inclusion de patients de différents stades, la différence entre le nombre de passage d'aiguille et de l'échantillonnage des ganglions par site, de l'utilisation ou non d'examen extemporané, de la variation de la technique de cytologie.</p> <p>Analyses de sous-groupes :</p> <p><u>Rendement diagnostique combiné :</u> <u>examens extemporanés (ROSE) :</u> 80,1 % avec ROSE vs 81,3 % sans ROSE ($p=0,66$) (165/206) vs (282/347)</p> <p><u>études prospectives vs rétrospectives</u> 83,9 % vs 74,3 % ($p=0,006$)</p> <p>Aucun changement de l'hétérogénéité avec l'analyse de sensibilité n'incluant que les études prospectives (I^2 reste à 84 %)</p>

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
						ni après inclusion uniquement des études où les examens extemporanés étaient pratiqués (I ² reste à 79,4 %)
Complications rapportées	Non renseignée	- - Pneumothorax (1 cas) - - Hypoxémie, transitoire (1 cas)	Hyperhémie et œdème des voies respiratoires avec stridor et hypoxie (1 cas) Hémorragies mineures (3 cas)	Aucune complication rapportée dans les 5 études incluses	Décrite seulement par une étude : insuffisance respiratoire avec désaturation (1 cas)	Complications rapportées (532 patients) : Pneumothorax Hémorragie mineure Œdème des voies respiratoires/hypoxémie Toux prolongée
Variabilité inter-opérateur	Selon les auteurs : validité externe incertaine notamment si pratique de la technique par des opérateurs non expérimentés	Selon les auteurs: la valeur de la sensibilité de l'EBUS-TBNA peut varier en fonction de l'expérience de l'opérateur	Niveau d'expérience de l'opérateur inclus dans l'évaluation des études originales car item très important : les résultats peuvent varier en fonction de l'expérience de l'opérateur	Expérience des opérateurs variable évoquée comme pouvant être à l'origine d'une différence de la performance diagnostique	Expérience des opérateurs variables évoquée comme pouvant être à l'origine d'une différence de la performance diagnostique	-
Grille AMSTAR (cf. Annexe 3)	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Conclusions générales après analyse critique des méta-analyses	Etudes incluses de mauvaise qualité méthodologique selon les auteurs mais pas de précisions sur les critères non remplis. L'hétérogénéité des résultats n'est pas prise en compte lors de la formulation des conclusions : hétérogénéité retrouvée mais non	AMSTAR : la description de la qualité scientifique des études incluses ainsi que la formulation des conclusions en tenant compte de la qualité des études sont des critères très importants qui ne sont pas remplis. Inclusion de 2 études rétrospectives dans la	C'est la seule méta-analyse qui a inclus, parmi les critères d'analyse des études originales, l'expérience de l'opérateur (critère important) même si pas plus de détails d'analyse critique. Les résultats du test index (EBUS-TBNA) ne sont pas indépendants de ceux des tests de références, ce qui pourraient entraîner une surestimation de la	Inclusion d'une étude de 15 patients pouvant être source de biais (risque de surestimation) Etudes incluses : prospectives randomisées mais pas de données sur l'analyse critique de ces études.	Avantages : plusieurs types de cancers extra thoraciques dans les études incluses. Mais inclusion d'études rétrospectives dans la méta-analyse (au total 176/533 patients) ainsi que 3 études avec cas consécutifs sans plus de précisions s'il	L'analyse critique des études incluses a été faite avec la grille QualSyst utilisée pour l'analyse critique des études qualitatives (grille qui n'est pas habituellement utilisée pour évaluer les études diagnostiques). Inclusion d'études rétrospectives (6/15), source de biais +++ (alors que les auteurs qualifient les études incluses de

Références	Adams, 2009 (35), UK	Gu, 2009 (10), Chine	Chandra, 2012 (36), Inde	Zhu, 2014 (38), Chine	Yang, 2014 (13), Chine	Agarwal, 2012 (40), Inde
	<p>discutée, pas d'analyse de sensibilité réalisée</p> <p>Le type de patients inclus diffère d'une étude à une autre (ganglion positif à la TDM ou à la TEP ou intervention chirurgicale possible ou stade I-IIIa et non décrit dans 3 études), le type d'étude inclus non décrit.</p> <p>Résultats comparés à ceux avec TDM et TEP, et non avec les techniques invasives considérées comme tests de référence.</p> <p>Possible biais de publication (à cause des résultats négatifs non publiés).</p>	<p>méta-analyse (11 et 146 patients). L'étude de 11 patients a donné une sensibilité et spécificité de 100 %, celle à 146 patients une sensibilité de 99 %.</p> <p>Ces 2 études rétrospectives peuvent conduire à une surestimation de la sensibilité (pas d'analyse de sensibilité faite sur la base de ce critère).</p> <p>Remarque : le <i>re-staging</i> fait partie des critères d'exclusion des études de cette méta-analyse.</p>	<p>performance diagnostic.</p> <p>Résultats hétérogènes.</p> <p>Inclusion d'études avec différents types de patients (ganglions bénin et malin, ganglion de petit axe >1cm ou sans précision, résultats préalables des TDM et TEP ou non), qui questionne sur la pertinence de réaliser une méta-analyse de toutes ces études combinées.</p>		<p>s'agit d'étude rétrospective ou prospective (au total 309 patients) → les données de 485 sur 533 patients sont donc issus d'études de faible qualité méthodologique</p>	<p>« bonne qualité »).</p> <p>Faible nombre de patients dans les études incluses.</p> <p>Résultats basés sur des données de faible niveau d'évidence.</p>

Annexe 3. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR des six méta-analyses retenues et de trois revues systématiques de la littérature

Références	MSAC, 2008 (18) (Revue systématique)	CADTH, 2009 (33), Canada	Adams, 2009 (35), UK (méta-analyse)	Gu, 2009 (10), Chine (méta-analyse)	Chandra, 2012 (36), Inde (méta-analyse)	Zhu, 2014 (38), Chine (méta-analyse)	Yang, 2014 (13), Chine (méta-analyse)	Agarwal, 2012 (40), Inde (méta-analyse)	von Bartheld, 2014 (41), Pays-Bas (Revue systématique)
A-t-on fourni un plan « <i>a priori</i> » ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Non extraction des données par une personne. En cas d'incertitude, discussion avec un autre reviewer ou un expert clinique	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Oui	Oui mais le résultat de la recherche n'a permis de retenir et d'identifier qu'une seule méta-analyse, un rapport d'évaluation technologique et deux études observationnelles	oui	Oui, sur au moins deux bases mais néanmoins pas de recherche d'essai non publié	Oui	Oui, au moins sur deux bases mais néanmoins pas de recherche notamment d'essai non publié, littérature grise, base spécialisée	Oui, au moins sur deux bases mais néanmoins pas de recherche notamment d'essai non publié, littérature grise, base spécialisée	Recherche uniquement sur <i>PubMed</i> et <i>Embase</i>	Oui

Références	MSAC, 2008 (18) (Revue systématique)	CADTH, 2009 (33), Canada	Adams, 2009 (35), UK (méta-analyse)	Gu, 2009 (10), Chine (méta-analyse)	Chandra, 2012 (36), Inde (méta-analyse)	Zhu, 2014 (38), Chine (méta-analyse)	Yang, 2014 (13), Chine (méta-analyse)	Agarwal, 2012 (40), Inde (méta-analyse)	von Bartheld, 2014 (41), Pays-Bas (Revue systématique)
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Oui (inclusion uniquement des articles en anglais et uniquement des études cliniques, pas d'abstract, etc.)	Oui (inclusion uniquement des articles en anglais)	Non	Oui (inclusion uniquement des articles en anglais)	Oui (recherche sans restriction de langage mais inclusion uniquement des articles en entier en langue anglaise)	Non	Oui (les revues ainsi que les articles non reviewés ont été exclus)	Oui (les abstracts, revues, éditoriaux, série de cas sont exclus)	Oui (inclusion uniquement des articles en anglais et uniquement les études originales, exclusion des méta-analyses, série de cas, commentaires, etc.)
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui	Non (les études observationnelles retenues non documentées)	Oui	Oui	Oui pour la liste des études incluses Pas de liste des études exclues	Oui pour la liste des études incluses Pas de liste des études exclues	Oui pour la liste des études incluses Pas de liste des études exclues	Oui pour la liste des études incluses Pas de liste des études exclues	Oui pour la liste des études incluses Pas de liste des études exclues
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui	En partie	Oui	En partie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	Oui	Décrite en partie seulement	Décrite en partie seulement (score global de Quadas)	Décrite en partie seulement	Décrite en partie seulement (score global de Quadas)	Non	Oui	Oui	Non

Références	MSAC, 2008 (18) (Revue systématique)	CADTH, 2009 (33), Canada	Adams, 2009 (35), UK (méta-analyse)	Gu, 2009 (10), Chine (méta-analyse)	Chandra, 2012 (36), Inde (méta-analyse)	Zhu, 2014 (38), Chine (méta-analyse)	Yang, 2014 (13), Chine (méta-analyse)	Agarwal, 2012 (40), Inde (méta-analyse)	von Bartheld, 2014 (41), Pays-Bas (Revue systématique)
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Oui	Non	Ne peut répondre, description des limites sur la validité externe mais la conclusion finale ne semble pas tenir pas compte de la qualité des études incluses	Ne peut répondre, la qualité scientifique des études étant décrite en partie seulement	Ne peut répondre, la qualité scientifique des études étant décrite en partie seulement	Ne peut répondre, la qualité scientifique des études n'étant pas décrite	Oui	Oui	Ne peut répondre, la qualité scientifique des études n'étant pas décrite
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Sans objet Pas de méta-analyse	Sans objet Pas de méta-analyse	Oui	Oui	Ne peut répondre, Les différentes analyses de sous-groupes réalisées n'ont pas permis de comprendre l'origine de l'hétérogénéité des résultats obtenus	Oui	Oui	Oui	Sans objet Pas de méta-analyse
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Non	Non	Non Possibilité de biais évoquée mais pas d'analyse statistique réalisée	Oui	Non Possibilité de biais évoquée mais pas d'analyse statistique réalisée	Oui	Oui	Oui	Oui

Références	MSAC, 2008 (18) (Revue systématique)	CADTH, 2009 (33), Canada	Adams, 2009 (35), UK (méta-analyse)	Gu, 2009 (10), Chine (méta-analyse)	Chandra, 2012 (36), Inde (méta-analyse)	Zhu, 2014 (38), Chine (méta-analyse)	Yang, 2014 (13), Chine (méta-analyse)	Agarwal, 2012 (40), Inde (méta-analyse)	von Bartheld, 2014 (41), Pays-Bas (Revue systématique)
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Ne peut répondre (membres de MSAC)	Oui, un des relecteurs a reçu des subventions d'Olympus	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	Non	Non	Non	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt
Qualité méthodologique globale	Revue d'assez bonne qualité méthodologique	Faible	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Compte tenu de l'objectif (données de sécurité) : moyenne

Annexe 4. Les travaux des agences HTA

Indications : stadification ganglionnaire médiastinale au cours des cancers bronchiques (CBNPC) et diagnostic devant toute masse médiastinale/hilaire d'origine inconnue

Auteur, année, référence, pays	MSAC, 2008 (18), Australie	CADTH, 2009 (33), Canada
Type	Revue systématique de la littérature (recherche bibliographique jusqu'en juin 2007 sur <i>Embase, Medline, Cochrane Library</i> , site internet des agences sanitaires et HTA, les références dans les articles).	Revue de la littérature (revue rapide) (recherche bibliographique entre 2004 et 2009 sur <i>Embase, Medline, Cochrane Library</i> , littérature grise sur site internet des agences sanitaires et HTA et recherche sur Google et autres moteurs de recherche pour informations complémentaires, abstract).
Objectifs	Evaluation de l'efficacité de l'EBUS-TBNA pour faire le diagnostic d'un CBNPC, des ganglions/masses médiastinaux et hilaires, ainsi que l'efficacité d'autres techniques pour le diagnostic d'un cancer endobronchial et des lésions tumorales périphériques.	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité clinique - Rapport coût-efficacité
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'un CBNPC - Stadification ganglionnaire médiastinale / masse hilaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'un cancer de poumon - Stadification au cours d'un cancer de poumon
Comparateur	EBUS-TBNA vs toutes les techniques utilisées pour la stadification ganglionnaire médiastinale/hilaire (médiastinoscopie/tomie, EUS-FNA, PTBA non échoguidée, PTTA ou vidéothoroscopie) (remarque : les experts du MSAC ont identifiés la PTBA et la médiastinoscopie comme les comparateurs les plus fréquents).	EBUS-TBNA vs PTBA non échoguidée
Test de référence	Analyse histopathologique Suivi clinique à long terme	Non décrit
Critères de jugement	Efficacité (clinique) performance diagnostique, sécurité.	L'objectif est d'évaluer l'efficacité mais critères de jugement non décrits clairement.
Résultats	<p>11 études identifiées sur l'EBUS-TBNA dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 études comparatives prospectives incluses (1 ERC, 1 étude cross-over, 1 étude comparative non consécutive) - 8 études non comparatives ou ne comparant pas l'EBUS-TBNA aux comparateurs décidés <i>a priori</i>. <p>Aucune étude n'a été identifiée comparant l'EBUS-TBNA avec uniquement la médiastinoscopie.</p> <p>Résultats sur l'efficacité basée sur les 3 études comparatives prospectives.</p> <p>L'EBUS-TBNA est une méthode sûre, plus efficace (pas de détails sur les données d'efficacité) et probablement plus économique pour la stadification d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), pour la stadification des</p>	<p>Evaluation basée sur une méta-analyse, un rapport d'évaluation technologique, 2 études économiques et 3 études observationnelles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méta-analyse (10) : <p>EBUS-TBNA</p> <p>sensibilité combinée : 0,93 IC 95 % [0,91 ; 0,94]</p> <p>spécificité combinée : 1,00 IC 95 % [0,99 ; 1,00]</p> <p>Sensibilité de EBUS-TBNA serait supérieure à celle de PTBA non échoguidée.</p> <p>Analyse critique de cette méta-analyse : qualifiée de bonne qualité par les auteurs qui l'ont analysé avec les critères de « Oxman and Guyatt ».</p>

Auteur, année, référence, pays	MSAC, 2008 (18), Australie	CADTH, 2009 (33), Canada
	<p>ganglions/masses médiastinales et hilaires ainsi que les lésions tumorales périphériques.</p> <p>Le rendement diagnostique de l'EBUS-TBNA est supérieur à celui de la PTBA non échoguidée pour la stadification ganglionnaire (77 % vs 63 %).</p> <p>La sensibilité et le rendement diagnostique de l'EBUS-TBNA semblent au moins équivalents à ceux de l'EUS-FNA (données limitées ne permettant pas de conclure).</p> <p>Aucune conclusion n'a pu être faite sur l'impact de l'EBUS-TBNA sur la prise en charge du patient (aucune étude pré-test/post-test identifiée).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rapport d'évaluation technologique de la Malaisie (34) : (pas de méta-analyse incluse, conclusion basée sur les résultats individuels des études, HTA de faible qualité méthodologique selon la classification utilisée par le CADTH) <p>EBUS-TBNA vs PTBA non échoguidée : augmentation statistiquement significative de la rentabilité diagnostique au cours de la stadification ganglionnaire 80 % vs 71 %, p<0,05</p> <p>Pour les aires ganglionnaires sous-carénares : 80 % vs 58 %, p<0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune précision sur les résultats des 3 études observationnelles.
Complications rapportées	<p>Complications fréquemment reportées liées aux différentes techniques (mais pas uniquement l'EBUS-TBNA) : saignement et pneumothorax.</p> <p>Aucun saignement ni pneumothorax rapporté sur les 1 449 patients chez qui une EBUS-TBNA a été réalisée.</p>	<p>Complications chez 2 patients (0,15 %) : pneumothorax sévère et hypoxémie mineure.</p>
Analyse de la qualité méthodologique	<p>AMSTAR : 2 items non remplis (pas de double extraction des données, pas de recherche de biais de publications), revue d'assez bonne qualité méthodologique.</p>	<p>Résultats basés sur des données de niveau d'évidence peu élevé.</p> <p>Pas de liste des études incluses et exclues. Analyse critique des études incluses non documentée.</p>

Annexe 5. Données des recommandations identifiées en fonction des indications

Indication : stadification ganglionnaire médiastinale d'un cancer bronchique (principalement d'un cancer bronchique non à petites cellules, CBNPC)

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
<i>Cancer Care Ontario, 2010 (22), Canada</i>	Stadification ganglionnaire au cours des cancers bronchiques non à petites cellules	La médiastinoscopie reste la technique standard pour la stadification ganglionnaire au cours des cancers bronchiques non à petites cellules mais d'autres nouvelles techniques comme l'EBUS-TBNA et l'EUS-NA sont apparues et ont montré des résultats prometteurs (avis d'experts).	Recommandation de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants ne sont pas renseignés.	Recommandations basées sur une revue non systématique de la littérature (notamment les recommandations de l'ACCP 2007, non incluse car réactualisation en 2013), ainsi que sur des avis d'experts.
<i>British Thoracic Society, 2010 (24), Royaume-Uni</i>	Prise en charge d'un patient atteint de cancer de poumon	<p>Pour le diagnostic et la stadification ganglionnaire au cours du cancer de poumon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la PTBA et l'EBUS/EUS-TBNA sont utilisées en diagnostic initial et pour la stadification ganglionnaire au cours d'un CBNPC en tenant compte des résultats de la TDM et de la TEP-TDM (grade C) ; • l'EBUS/EUS-TBNA est conseillé pour la stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un CBNPC (grade C) ; • en cas de résultats négatifs de l'EBUS/EUS-TBNA, une confirmation doit être effectuée par médiastinoscopie et par biopsie ganglionnaire si cela est cliniquement approprié (grade C). 	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	
<i>British Thoracic Society, 2011 (25), Royaume-Uni</i>	Prise en charge des patients adultes nécessitant une bronchoscopie souple pour le diagnostic et le traitement (pathologies pulmonaires malignes et	<p>Diagnostic en présence de ganglions médiastinaux/hilaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la PTBA conventionnelle (non échoguidée) est une technique sûre et devrait être utilisée lors du diagnostic initial avec la bronchoscopie pour effectuer l'échantillonnage des adénopathies médiastinales et hilaires si la TDM est positive (grade B) ; • l'EBUS-TBNA est une technique sûre et efficace pour la stadification ganglionnaire médiastinale et hilaires en cas de suspicion ou devant un cancer de poumon avéré (grade B) ; • en cas de résultats négatifs de la PTBA conventionnelle, d'autres explorations 	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	<p>Les liens d'intérêts sont bien documentés. Par contre, les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ne semblent pas avoir été bien pris en charge.</p> <p>Les commerciaux de PENTAX et OLYMPUS</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
	bénignes).	<p>pourraient être nécessaires, notamment avec l'EBUS-TBNA (recommandation de bonne pratique) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> si l'EBUS-TBNA est négative, les résultats devraient être confirmés en utilisant d'autres techniques chirurgicales, les plus appropriées, couplées avec une biopsie (recommandation de bonne pratique). 		ont été contactés pour émettre des commentaires mais uniquement après l'élaboration des recommandations.
National Collaborating Centre for Cancer pour NICE, 2011 (12), Royaume-Uni	Diagnostic et traitement du cancer de poumon	<p>Mise à jour des recommandations élaborées en 2005.</p> <p>Evaluation des ganglions médiastinaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> la TEP-TDM est le test de première intention devant un ganglion de petit axe <10mm au scanner (probabilité faible de malignité) pour tout patient éligible à un traitement curatif [NEW 2011]* ; la TEP-TDM, l'EBUS-TBNA, l'EUS-FNA ou la PTBA conventionnelle non échoguidée sont des techniques qui peuvent être utilisées en première intention chez les patients présentant des adénopathies médiastinales potentiellement malignes (probabilité intermédiaire de malignité, ganglion de petit axe entre 10 et 20 mm au scanner) et qui sont éligibles à un traitement curatif [NEW 2011]* ; en cas de forte suspicion de malignité (probabilité forte, ganglion médiastinal de petit axe >20 mm au scanner), une échographie cervicale sera réalisée ou une ponction des ganglions avec une PTBA non échoguidée. Si l'échographie cervicale est négative, la PTBA non échoguidée, l'EBUS-TBNA ou l'EUS-FNA peuvent être réalisées. Si la PTBA non échoguidée est négative, l'EBUS-TBNA ou l'EUS-FNA peuvent être réalisées [NEW 2011]* ; l'EBUS/EUS-TBNA combinée est une alternative aux méthodes invasives pour évaluer le statut ganglionnaire médiastinal [NEW 2011]* ; si les résultats de la PTBA non échoguidée, de l'EBUS-TBNA, de l'EUS-FNA ou des techniques invasives sont négatifs, ces résultats doivent être vérifiés et confirmés (note : sans plus de précision dans les recommandations) [NEW 2011]* ; si l'EBUS-TBNA et/ou l'EUS-FNA sont négatives, les résultats doivent être confirmés avec les méthodes invasives si une forte suspicion clinique de malignité des ganglions médiastinaux persiste [NEW 2011]*. <p>*[NEW 2011] : nouvelles recommandations à la suite de la mise à jour faite en 2011</p>	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.	<p>Mise à jour des recommandations élaborées par le NICE en 2005.</p> <p>Le NICE n'a pas attribué de grade aux recommandations pour éviter de donner l'impression que les recommandations de grade élevé sont prioritaires dans la pratique.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
Institut national du cancer, 2011 (14), France	Cancer de poumon : bilan initial avec définition de la démarche diagnostique et préthérapeutique	<p>Au cours du bilan d'extension d'un cancer du poumon non à petites cellules, dans le cadre de l'évaluation du statut ganglionnaire d'une tumeur potentiellement accessible à un traitement locorégional :</p> <p>Une TEP-TDM est recommandée, dans la mesure où elle est plus performante que le scanner thoracique pour détecter les adénopathies médiastinales (niveau de preuve B2).</p> <p>En l'absence d'adénomégalie médiastinale au scanner (pas de ganglion de petit axe >10 mm), l'exploration médiastinale est inutile si l'examen TEP-TDM s'avère négatif, car sa valeur prédictive négative est très élevée. Néanmoins, malgré une TEP-TDM négative, l'exploration médiastinale devra également être proposée en cas de tumeur centrale, de doute sur un envahissement hilair, de ganglions >16 mm au scanner (petit axe) et de faible métabolisme de la tumeur primitive.</p> <p>Pour obtenir une preuve anatomopathologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, nécessaire si celle-ci change la stratégie thérapeutique, plusieurs techniques peuvent être utilisées. Le choix entre les différentes techniques doit être motivé par la topographie de la tumeur et/ou des ganglions suspects et les comorbidités connues du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La médiastinoscopie cervicale (vidéomédiastinoscopie) est l'examen de référence. Elle permet l'exploration des aires ganglionnaires de niveaux 1, 2, 4, 7 et 10R selon la classification de l'IASLC. Il est recommandé de prélever au minimum un ganglion des aires suivantes : paratrachéales supérieures droite et gauche +/- inférieures droit et gauche (niveaux 2R et 2L +/- 4R et 4L) ; sous carénaire (niveau 7). • Une alternative consiste à ponctionner les ganglions médiastinaux par des techniques mini-invasives à l'aide d'une aiguille pour obtenir un prélèvement cytologique et/ou histologique : ponction-biopsie transbronchique échoguidée ou non, ponction-biopsie transœsophagienne échoguidée, ponction-biopsie transthora-cique. Ces techniques de prélèvement non chirurgicales sont moins invasives. Du fait de leur spécificité, en cas de résultat positif, elles permettent d'éviter la médiastinoscopie. Elles peuvent donc aujourd'hui être proposées en première intention, avant toute médiastinoscopie. En revanche, en cas de négativité, elles devront être complétées d'une médiastinoscopie. <p>Envahissement ganglionnaire médiastinal - Performances diagnostiques des examens :</p>	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	Document qui s'inscrit dans la mise en œuvre du plan cancer 2009-2013. Pas de gradation des recommandations.

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
		<ul style="list-style-type: none"> • parmi les examens endoscopiques diagnostiques guidés par l'imagerie, la ponction transbronchique échoguidée est l'alternative à la médiastinoscopie cervicale la plus sensible et la plus spécifique (niveau de preuve B2) ; • l'échoguidage permet d'améliorer nettement les performances diagnostiques et notamment sa valeur prédictive négative (niveau de preuve C). 		
<p><i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 2011 (27), USA</i></p>	<p>Rôle de l'EUS et EBUS-FNA dans l'exploration des ganglions médiastinaux</p>	<p>Cancer de poumon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • devant une suspicion ou un cancer de poumon diagnostiqué (tumeur potentiellement opérable, type de cancer sans précision) avec des adénopathies médiastinales révélées par les examens d'imagerie, l'EUS-FNA est conseillée en cas d'adénopathies para-œsophagiennes et médiastinales postérieures et inférieures si la technique est disponible (grade : recommandation basée sur des données de faible niveau d'évidence), l'EBUS-FNA en cas d'adénopathies médiastinales paratrachéales si nécessaire (grade : recommandation basée sur des données de faible niveau d'évidence) ; • devant une suspicion ou un cancer de poumon diagnostiqué (tumeur potentiellement opérable) avec des résultats d'imagerie douteux sur la présence ou non d'adénopathies médiastinales, l'EUS/EBUS-FNA combinée est conseillée (grade : recommandations basées sur des données de faible niveau d'évidence) ; • en présence d'adénopathie dans l'aire ganglionnaire 5, l'EUS-FNA est une méthode sûre et efficiente (grade : recommandations basées sur des données de faible niveau d'évidence). 	<p>Recommandations de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants ne sont pas renseignés.</p>	<p>Actualisation des recommandations de 2003.</p> <p>Pas de précisions sur les méthodes et le résultat des recherches bibliographiques, ainsi que les résultats des analyses critiques des publications retenues.</p> <p>Les recommandations formulées sont par ailleurs toutes basées sur des données qualifiées de faible niveau d'évidence.</p>
<p><i>Belgian Health Care Knowledge Centre, 2013 (30), Belgique</i></p>	<p>Cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules : diagnostic, traitement et suivi</p>	<p>Explorations en vue de confirmer le diagnostic et évaluer l'extension d'un cancer de poumon avant de proposer un traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la confirmation histologique est fortement recommandée (sans gradation) ; • devant une suspicion de métastase à la TEP-TDM, une biopsie des ganglions médiastinaux (petit axe ≥ 10mm au scanner) ou des autres lésions métastatiques de la tumeur primitive doivent être effectuées afin d'obtenir le maximum d'informations sur le stade de la maladie et sur l'impact que cela pourrait avoir sur le traitement (sans gradation) ; <p>Exploration des patients en vue d'un traitement à visée curative (sans gradation) :</p>	<p>Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.</p>	

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
		<ul style="list-style-type: none"> • le statut ganglionnaire doit être évalué ou confirmé dans les cas suivants, toutes métastases à distance étant exclues : <ul style="list-style-type: none"> ▶ quand la TEP-TDM est positive ou, ▶ si la TDM révèle un ganglion >1cm ou, ▶ si la tumeur primitive se trouve à proximité du médiastin ou, ▶ en présence d'adénopathies hilaires ; • dans les cas précités, il est préférable d'utiliser l'EBUS et l'EUS combinées pour évaluer le statut ganglionnaire, suivi d'une médiastinoscopie si la méthode combinée ne retrouve pas de ganglion. Sinon, la thoracotomie est indiquée. 		
Vansteenkiste, 2013 (31), Europe	Recommandations sur le diagnostic, le traitement et le suivi des CBNPC à un stade précoce ou localement avancé (sans métastase)	<ul style="list-style-type: none"> • Une confirmation histologique est recommandée devant toute image suspecte de métastase ganglionnaire médiastinale à la TDM ou à la TEP (niveau de preuve I, grade A). • L'EBUS et/ou l'EUS échoguidée sont les techniques de choix en première intention pour la confirmation histologique d'un CBNPC. La valeur prédictive négative de la médiastinoscopie est plus élevée pour éliminer une pathologie ganglionnaire médiastinale (niveau de preuve I, grade A). 	Méthode d'élaboration des recommandations non détaillée, analyse avec la grille AGREE II non réalisée.	Recommandations élaborées par l' <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO). La <i>Japanese Society of Medical Oncology</i> , (JSMO) est en accord avec ces recommandations.
Silvestri, 2013 (28), USA	Stadification ganglionnaire médiastinale au cours d'un CBNPC	<p>Au cours d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sans métastases à distance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en présence d'un envahissement ganglionnaire médiastinal discret et indépendamment des résultats de la TEP-TDM, il est recommandé d'utiliser les méthodes invasives pour la stadification ganglionnaire médiastinale. Les examens d'imagerie ne suffisent pas (grade 1C) ; • en présence de ganglion lymphatique médiastinal, si la TEP est positive et la TDM montrant des ganglions d'apparence normale, les méthodes invasives sont recommandées pour la stadification ganglionnaire médiastinale en plus de l'imagerie (grade 1C) ; • devant une forte suspicion de N2 et N3, avec un envahissement ganglionnaire médiastinal discret ou avec un résultat positif de la TEP, l'EBUS-TBNA ou l'EUS-NA ou la combinaison des deux techniques (EBUS/EUS-NA) est recommandée en première intention avant les méthodes invasives (grade 1B) ; 	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	Recommandations de l' <i>American College of Chest Physicians</i> .

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
		<p>Remarques : cette recommandation est applicable à condition que l'EBUS/EUS-NA soit disponible et que les opérateurs soient bien formés et expérimentés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de forte suspicion d'envahissement ganglionnaire médiastinal, si l'EBUS/EUS-NA est non contributif, les méthodes invasives (médiastinoscopie ou vidéothoracoscopie [VATS]) devraient être utilisées ; Il est important de préciser que la fiabilité de la méthode utilisée dépend beaucoup de la rigueur avec laquelle elle a été réalisée plus que de la technique elle-même. • devant une suspicion modérée de N2 et N3 c'est-à-dire une imagerie médiastinale normale (TDM et TEP) et une tumeur centrale ou un envahissement ganglionnaire de stade N1, une stadification médiastinale avec des méthodes invasives est recommandée en plus des examens d'imagerie (grade 1C) ; • devant une suspicion modérée de N2 et N3 c'est-à-dire avec une imagerie médiastinale normale (TDM et TEP), l'EBUS-NA, l'EUS-NA ou la combinaison des deux techniques est conseillée en première intention avant les méthodes plus invasives (grade 2B) ; <p>Remarques : cette recommandation est applicable à condition que l'EBUS/EUS-NA soit disponible et que les opérateurs soient bien formés et expérimentés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de forte suspicion clinique d'envahissement ganglionnaire médiastinal, si l'EBUS/EUS-NA est non contributif, les méthodes plus invasives (médiastinoscopie ou vidéothoracoscopie) devraient être utilisées. Il est important de préciser que la fiabilité de la méthode utilisée dépend beaucoup de la rigueur avec laquelle elle a été réalisée plus que de la technique elle-même. 		
De Leyn, 2013 (2), Europe	Stadification ganglionnaire médiastinal	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de résultats positifs de la TDM ou TEP, une confirmation histologique est indiquée. Dans ce cas, l'échoendoscopie combinée (EBUS/EUS) avec aspiration à l'aiguille fine est l'examen de première intention (si disponible), car ce sont des techniques peu invasives et sensibles (niveau de preuve IA). • Si l'échoendoscopie combinée (EBUS/EUS) avec aspiration à l'aiguille fine est négative, une médiastinoscopie vidéo-assistée est indiquée (niveau de preuve IB). • Pour les patients atteints d'une tumeur du lobe supérieur gauche et en présence de ganglions aorto-pulmonaires (résultats de CT et/ou TEP-TDM positifs), la sta- 	Méthode d'élaboration des recommandations non détaillée ; analyse avec la grille AGREE II non réalisée.	Réactualisation des recommandations <i>European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)</i> de 2007.

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
		<p>dification chirurgicale peut être effectuée (par médiastinotomie antérieure, VATS ou médiastinoscopie cervicale étendue) si les résultats attendus pourraient influencer les stratégies de traitement (niveau de preuve V).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discussion sur le <i>re-staging</i> mais aucune recommandation. 		
<p><i>National Comprehensive Cancer Network, 2014 (29), USA</i></p>	<p>Cancer bronchique non à petites cellules : diagnostic et traitement</p>	<p>Stratégie thérapeutique au cours d'un CBNPC de stade IIIA (N2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en présence de stade N2 (qui augmente la probabilité d'avoir un N3), une exploration médiastinale incluant la région sous-carinaire et les ganglions controlatéraux devraient être réalisée. L'EBUS+/-EUS est une technique moins invasive et complémentaire à la médiastinoscopie (grade 2A) ; • bien que techniquement possible, une deuxième médiastinoscopie est moins précise. Il est conseillé si possible d'effectuer l'EBUS+/-EUS en première intention lors de l'évaluation initiale avant tout traitement et de réserver la médiastinoscopie pour le <i>re-staging</i> (réévaluation du stade) après un traitement (grade 2A). <p>Concernant le <i>re-staging</i>, bien que techniquement possible, une deuxième médiastinoscopie est moins précise. Il est conseillé si possible d'effectuer l'EBUS+/-EUS en première intention lors de l'évaluation initiale avant tout traitement et de réserver la médiastinoscopie pour le <i>re-staging</i> (réévaluation du stade) après un traitement (grade 2A).</p>	<p>Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.</p>	<p>Réactualisation des recommandations de 2013 (version 3.2014).</p>
<p>SIGN, 2014 (26)</p>	<p>Prise en charge des patients atteints de cancer de poumon (CBNPC et CBPC)</p>	<p>Stadification ganglionnaire médiastinale au cours de CBNPC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une confirmation histologique est recommandée si le scanner montre des ganglions de petit axe <10 mm ou si la TEP-TDM est positive (grade B) ; • l'EBUS-TBNA combinée ou non avec l'EUS-FNA est recommandée en première intention devant toute suspicion de cancer de poumon avant de réaliser une médiastinoscopie (grade A) ; • une médiastinotomie antérieure/médiastinoscopie devrait être réalisée chez les patients atteints de cancer de poumon présentant des masses médiastinales ou hilaires dans les cas où la confirmation histologique n'a pas pu être faite avec des méthodes moins invasives (√ : bonnes pratiques). 	<p>Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.</p>	

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) - Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) 2014 (23)	Cancer de poumon : algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi	<p>Recherche de ganglions médiastinaux malins par EBUS/EUS-FNA (sans gradation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lorsqu'une atteinte médiastinale positive à la TDM ou à la TEP est découverte, il est recommandé d'utiliser l'EBUS et/ou l'EUS-FNA comme première méthode pour effectuer une biopsie ; • lorsqu'une atteinte médiastinale positive à la TDM ou à la TEP est découverte, il est recommandé d'effectuer un échantillonnage des ganglions suspects par EBUS/EUS ; • lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA démontrent l'absence d'une atteinte des ganglions médiastinaux, une chirurgie de résection peut être envisagée ; • l'exactitude de l'utilisation d'une technique dépend de l'expérience de l'opérateur; les centres où l'EBUS/EUS est pratiquée devraient évaluer l'exactitude de leurs résultats afin de prendre des décisions éclairées lorsque des résultats négatifs sont obtenus ; • lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA sont négatifs et que la suspicion d'une atteinte N2 demeure élevée, une médiastinoscopie additionnelle est indiquée ; • lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA sont négatifs, la décision de faire une médiastinoscopie de confirmation devrait être basée principalement sur le degré d'expertise du clinicien qui a effectué l'EBUS/EUS-FNA (incluant son taux de résultats faux négatifs) ; • lorsque l'EBUS/EUS n'est pas accessible, il est recommandé d'effectuer une médiastinoscopie lorsqu'une atteinte médiastinale est suggérée par la TDM ou la TEP. 	Recommandations de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants (données de la littérature sur lesquelles étaient basées les discussions et les recommandations) ne sont pas suffisamment renseignés.	Pas de gradation des recommandations.

Indication : diagnostic en cas de suspicion d'un cancer de poumon (CBNPC et CBPC)

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
Rivera, 2013 (37), USA	Diagnostic et prise en charge d'un cancer de poumon, sans précision	Devant une suspicion de cancer de poumon, avec des résultats d'imagerie montrant une image d'infiltration médiastinale mais sans autres localisations métastatiques (TEP négative), il est recommandé que le diagnostic de cancer de poumon soit confirmé avec la méthode la moins invasive et la plus sûre (EBUS-NA, EUS-NA, PTTA ou médiastinoscopie) (grade 1C).	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	Recommandations de l' <i>American College of Chest Physicians</i> .
Belgian Health Care Knowledge Centre, 2013 (30), Belgique	Cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules : diagnostic, traitement et suivi	Explorations en vue de confirmer le diagnostic d'un cancer de poumon : <ul style="list-style-type: none"> • la confirmation histologique est fortement recommandée (sans gradation) ; • la biopsie de la tumeur primitive peut être effectuée en s'aidant des résultats de la TDM ou la PTTA échoguidée, l'EBUS échoguidée ou la bronchoscopie en fonction de la localisation des lésions, des matériels disponibles dans le centre et de l'expérience de l'équipe médicale quand le type de traitement dépend des résultats de ces explorations. Une TEP-TDM peut être réalisée avant la biopsie (sans gradation). 	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.	
National Comprehensive Cancer Network, 2014 (29), USA	Diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	En cas de suspicion de CBNPC, plusieurs techniques peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic : analyse cytologique des expectorations, bronchoscopie avec biopsie et PTBA, PTTA, thoracocentèse, médiastinoscopie, vidéothoracoscopie et biopsie au cours d'une intervention chirurgicale. D'autres techniques supplémentaires peuvent être utilisées : l'EBUS-TBNA, la bronchoscopie (<i>navigational bronchoscopy</i>) (grade 2A). Pour faire le diagnostic initial, la technique la moins invasive devrait être privilégiée en première intention : <ul style="list-style-type: none"> • devant des ganglions périphériques : biopsie au cours d'une bronchoscopie (<i>navigational bronchoscopy</i>), l'EBUS avec les mini-sondes radiaires, PTTA non échoguidée ; • la biopsie des nodules suspecte devrait être réalisée avec l'EBUS, la bronchoscopie (<i>navigational bronchoscopy</i>) ou la médiastinoscopie. L'EUS-FNA permet en sus d'accéder aux aires ganglionnaires 5, 7, 8, 9 ; la PTTA et la médiastinostomie antérieure aux aires ganglionnaires médiastinales antérieure (5 et 6) (grade 2A). 	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	Réactualisation des recommandations (version 3.2014).

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
Rivera, 2013 (37), USA	Dans cette partie: diagnostic de cancer bronchique à petites cellules (CBPC)	Devant une suspicion clinique et radiologique de cancer bronchique à petites cellules (CBPC), il est recommandé de confirmer le diagnostic avec les techniques les moins invasives (analyse cytologique des expectorations, thoracotomie, ponction-biopsie à l'aiguille, bronchoscopie avec ponction-biopsie transbronchique) et les plus adaptées à l'état du patient (grade 1C).	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	Recommandations de l' <i>American College of Chest Physicians</i> .
Früh, 2013 (32), Europe	Diagnostic, le traitement et le suivi des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)	<ul style="list-style-type: none"> • devant un CBPC, la bronchoscopie reste la meilleure méthode pour la biopsie (sans gradation). Mais selon les auteurs, du fait de la localisation centrale fréquente de la tumeur, d'autres méthodes peuvent être utilisées pour la biopsie notamment la médiastinoscopie, l'EBUS, l'EUS, la PTTA ou même une thoracoscopie si nécessaire (sans gradation). • si les métastases sont plus facilement accessibles, on peut procéder à la biopsie de ces métastases au lieu de celle de la tumeur primitive (sans gradation). 	Méthode d'élaboration des recommandations non détaillée, analyse avec la grille AGREE II non réalisée.	Recommandations élaborées par l' <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO). La <i>Japanese Society of Medical Oncology</i> , (JSMO) est en accord avec ces recommandations.

Indication : diagnostic en présence d'une tumeur paratrachéale ou d'une masse péribronchique intraparenchymateuse ET sans autres localisations métastatiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
<i>British Thoracic Society</i> , 2011 (25), Royaume-Uni	Prise en charge des patients adultes nécessitant une bronchoscopie souple pour le diagnostic et le traitement (pathologies pulmonaires malignes et bénignes)	L'EBUS-TBNA est une technique sûre et efficace pour effectuer un prélèvement en présence de masse paratrachéale et péribronchique intraparenchymateuse (grade D).	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	
<i>National Collaborating Centre for Cancer</i> pour NICE, 2011 (12), Royaume-Uni	Diagnostic et traitement du cancer de poumon	<ul style="list-style-type: none"> Il est conseillé d'utiliser l'EBUS-TBNA pour faire la biopsie des lésions paratrachéales and péribronchiques intraparenchymateuses pulmonaires [NEW 2011]*. Une tumeur centrale révélée par la TDM devrait être explorée avec une bronchoscopie optique si l'évaluation du statut ganglionnaire n'influence pas le traitement. La biopsie d'un ganglion plus large (ganglion de petit axe >10 mm au scanner) devrait être réalisée avec une PTBA (non échoguidée) si l'information est nécessaire pour le diagnostic [NEW 2011]*. <p>*[NEW 2011] : nouvelles recommandations à la suite de la mise à jour faite en 2011.</p>	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.	Mise à jour des recommandations élaborées par le NICE en 2005. Pas de gradations des recommandations.

Indication : diagnostic en cas de suspicion d'un lymphome

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
<i>British Thoracic Society</i> , 2011 (25), Royaume-Uni	Prise en charge des patients adultes nécessitant une bronchoscopie souple pour le diagnostic et le traitement (pathologies pulmonaires malignes et bénignes)	Actuellement, le niveau d'évidence des données est insuffisant et ne permet pas de recommander l'utilisation habituelle de l'EBUS-TBNA pour faire le diagnostic d'un lymphome (grade D).	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	

Indication : diagnostic en cas de suspicion de sarcoïdose

Auteur, année, référence, pays	Objectif des recommandations	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse avec la grille AGREE II	Remarques
<i>British Thoracic Society</i> , 2011 (25), Royaume-Uni	Prise en charge des patients adultes nécessitant une bronchoscopie souple pour le diagnostic et le traitement (pathologies pulmonaires malignes et bénignes)	<ul style="list-style-type: none"> • Le PTBA conventionnel (non échoguidé) est une technique sûre pour effectuer un échantillonnage d'adénopathies médiastinales et hilaires devant une suspicion de sarcoïdose et pourraient être utilisés concomitamment avec des ponctions-biopsies endobronchiques et transbronchiques (grade B). • L'EBUS-TBNA est une technique sûre et efficace pour effectuer un échantillonnage des ganglions médiastinaux et hilaires devant une suspicion de sarcoïdose et pourraient être utilisés concomitamment avec des ponctions-biopsies endobronchiques et transbronchiques (grade B). 	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.	

Annexe 6. Tableau d'analyse critique avec la grille AGREE II des recommandations identifiées

RECOMMANDATIONS \ ITEMS Score	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale : recommandation de l'utilisation
<i>Cancer Care Ontario</i> , 2010 (22), Canada	100%	39%	35%	39%	17%	58%	Recommandations de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants ne sont pas suffisamment renseignés.
<i>British Thoracic Society</i> , 2010 (24), Royaume-Uni	100%	50%	73%	94%	38%	42%	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
<i>British Thoracic Society</i> , 2011 (25), Royaume-Uni	78%	67%	96%	100%	58%	75%	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
<i>National Collaborating Centre for Cancer</i> pour NICE, 2011 (12), Royaume-Uni	100%	94%	75%	100%	63%	100%	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.
Institut national du cancer, 2011 (14), France	100 %	67 %	46 %	83 %	50 %	100 %	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i> , 2011 (27), USA	72 %	39 %	33 %	89 %	0	0	Recommandations de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants ne sont pas suffisamment renseignés.
<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> , 2013 (30), Belgique	100 %	94 %	81 %	94 %	25 %	83 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.

ITEMS Score Recommandations	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale : recommandation de l'utilisation
Vansteenkiste, 2013 (31), Europe	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	Méthode pas assez documentée, analyse avec AGREE II non réalisée.
Früh, 2013 (32), Europe	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	Méthode pas assez documentée, analyse avec AGREE II non réalisée.
Rivera, 2013 (37), USA	100 %	56 %	81 %	100 %	38 %	100 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
Silvestri, 2013 (28), USA	100 %	56 %	81 %	100 %	88 %	100 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
De Leyn, 2013 (2), Europe	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	Méthode pas assez documentée, analyse avec AGREE II non réalisée.
<i>National Comprehensive Cancer Network</i> , 2014 (29), USA	94 %	56 %	63 %	94 %	25 %	50 %	Recommandations de qualité méthodologique moyenne. Utilisation recommandée avec certaines modifications.
SIGN, 2014 (26)	100 %	100 %	88 %	100 %	100 %	58 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique. Utilisation recommandée.
CEPO-GEOQ, 2014 (23), Canada	89 %	50 %	15 %	100 %	42 %	0	Recommandations de faible qualité méthodologique. Plusieurs items importants ne sont pas suffisamment renseignés (données de la littérature sur lesquelles étaient basées les discussions et les recommandations).

*NR : non renseigné

Annexe 7. Niveaux de preuve et gradations utilisés dans les recommandations retenues

► Les niveaux de preuve

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) 2008

Niveau de preuve utilisé dans les références suivantes : *British Thoracic Society*, 2010 et 2011 (24) (25), SIGN, 2014 (26).

Tableau 2. Niveau de preuve selon le SIGN 2008.

Niveau d'évidence	Description
1++	Méta-analyses de qualité élevée, revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais très faible.
1+	Méta-analyses bien menées, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais faible.
1-	Méta-analyses, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais élevé.
2++	Revue systématique de qualité élevée d'études cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou études de cohortes avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité élevée que la relation est causale.
2+	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation est causale.
2-	Études cas-témoins ou études de cohortes avec un risque élevé d'effet de facteurs de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.
3	Études non analytiques, par exemple séries de cas.
4	Opinion d'experts.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, (42).

Méthode GRADE

Niveau de preuve utilisé dans la référence suivante : *Belgian Health Care Knowledge Centre*, 2013 (30).

Tableau 3. Niveau de preuve selon la méthode GRADE.

Niveau de qualité	Définition
Élevé	Nous avons une confiance élevée dans l'estimation de l'effet : celle-ci doit être très proche du véritable effet.
Modéré	Nous avons une confiance modérée dans l'estimation de l'effet : celle-ci est probablement proche du véritable effet, mais il est possible qu'elle soit nettement différente.
Faible	Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet : celle-ci peut être nettement différente du véritable effet.
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que celle-ci soit nettement différente du véritable effet.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, (42).

Tableau 4. Les facteurs qui influencent la qualité des données scientifiques des études sur la validité diagnostique des tests d'après le GRADE *working group*.

Facteur	Explication												
Type d'études	Les données scientifiques issues d'études transversales ou les études de cohortes, incluant des patients chez lesquels il existe des incertitudes diagnostiques (i.e. : patients auxquels les cliniciens appliqueraient le test en pratique courante), impliquant une comparaison directe entre le test considéré et un test de référence adapté (<i>gold standard</i>) sont considérées de qualité élevée.												
risques de biais (limites)	Des patients consécutifs devraient être recrutés comme une seule cohorte et non classés par stade de la maladie, et la manière dont les patients ont été adressés ainsi que leur sélection doivent être clairement décrits. Les tests devraient être réalisés chez tous les patients d'une même population de patients pour le nouveau test et le test de référence, par des investigateurs en insu des résultats de l'autre test.												
Caractère indirect des données scientifiques													
Résultats	<p>Il existe souvent une absence de données scientifiques directes de l'impact du test sur des résultats importants pour le patient.</p> <p>Le groupe de travail doit faire des déductions à partir des études portant sur la validité des tests pour ce qui est du rapport entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'une part les influences présumées des différences dans les VP, FP, VN, FN sur résultats importants pour le patient ; • et d'autre part les complications et les coûts du test. <table border="1" data-bbox="435 1086 1385 1507"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="435 1086 1385 1164">Exemple de résultats d'un test et son impact attendu sur la prise en charge thérapeutique.</th> </tr> <tr> <th data-bbox="435 1164 606 1209"></th> <th data-bbox="606 1164 970 1209">Malades</th> <th data-bbox="970 1164 1385 1209">Non malades</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 1209 606 1344">Test positif</td> <td data-bbox="606 1209 970 1344">vrais positifs (VP) administration d'un traitement d'efficacité connue.</td> <td data-bbox="970 1209 1385 1344">faux positifs (FP) probable anxiété et possible morbidité liée aux examens supplémentaire et au traitement.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1344 606 1507">Test négatif</td> <td data-bbox="606 1344 970 1507">faux négatifs (FN) conséquences possible du retard de diagnostic (ne reçoit pas les traitements disponibles efficaces).</td> <td data-bbox="970 1344 1385 1507">vrais négatifs (VN) épargne au patient des effets secondaires potentiels du test de référence, patient rassuré.</td> </tr> </tbody> </table> <p>C'est pourquoi le plus souvent, les études portant sur la validité diagnostique des tests n'apportent que des données scientifiques de qualité faible pour faire des recommandations en raison du caractère indirect des résultats (sur des critères de jugement intermédiaire ou de substitution).</p>	Exemple de résultats d'un test et son impact attendu sur la prise en charge thérapeutique.				Malades	Non malades	Test positif	vrais positifs (VP) administration d'un traitement d'efficacité connue.	faux positifs (FP) probable anxiété et possible morbidité liée aux examens supplémentaire et au traitement.	Test négatif	faux négatifs (FN) conséquences possible du retard de diagnostic (ne reçoit pas les traitements disponibles efficaces).	vrais négatifs (VN) épargne au patient des effets secondaires potentiels du test de référence, patient rassuré.
Exemple de résultats d'un test et son impact attendu sur la prise en charge thérapeutique.													
	Malades	Non malades											
Test positif	vrais positifs (VP) administration d'un traitement d'efficacité connue.	faux positifs (FP) probable anxiété et possible morbidité liée aux examens supplémentaire et au traitement.											
Test négatif	faux négatifs (FN) conséquences possible du retard de diagnostic (ne reçoit pas les traitements disponibles efficaces).	vrais négatifs (VN) épargne au patient des effets secondaires potentiels du test de référence, patient rassuré.											
Populations, test diagnostique, test de comparaison et comparaisons indirectes	<p>La qualité des données scientifiques peut être diminuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il existe des différences importantes : <ul style="list-style-type: none"> ▸ entre la population étudiée et la population cible de la recommandation, ▸ dans les tests étudiés et dans l'expertise diagnostique de ceux qui réalisent les tests dans les études comparé à ceux qui les réalisent dans l'environnement clinique cible de la recommandation ; • si chacun des tests examinés est comparé au même test de référence dans des études différentes, et ne sont pas comparés directement dans les mêmes études. 												
Hétérogénéité importante des résultats	Une hétérogénéité inexplicée de la sensibilité et de la spécificité peut diminuer la qualité des données scientifiques.												

Facteur	Explication
Probabilité élevée de biais de publication	Données scientifiques issues de petites études pour des tests nouveaux ou graphique en <i>funnel plot</i> .

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique (42).

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

Niveau de preuve utilisé dans la référence suivante : *National Collaborating Centre for Cancer* pour NICE, 2011 (12).

Les études portant sur la validité diagnostique des tests sont évaluées en utilisant la check-list QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*).

Il est nécessaire de déterminer, avant de débiter l'analyse critique des études, quels critères (issus de la check-list QUADAS) sont probablement les indicateurs de qualité les plus importants pour la question posée. Ces critères sont utiles par la suite pour décider de la qualité globale d'une étude, pour exclure certaines études, et pour la présentation des résultats.

Remarque : les études « Teste et traite » (dans ces études, les résultats de patients chez lesquels on réalise un nouveau test diagnostique [en combinaison avec une stratégie de prise en charge] sont comparés aux résultats de patients chez lesquels on réalise le test diagnostique habituel et une stratégie de prise en charge) devraient être abordées de la même façon que les études d'intervention.

Niveau de preuve selon l'*Infectious Diseases Society of America - United States Public Health Service*

Niveau de preuve utilisé dans les références suivantes : De Leyn, 2013 (2), Vansteenkiste, 2013 (31), Früh, 2013 (32).

Tableau 5. Niveau d'évidence selon l'*Infectious Disease Society of America*.

Niveau d'évidence	Description
I	Au minimum une étude randomisée contrôlée de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais ou méta-analyse bien conduite d'essais contrôlés randomisés sans hétérogénéité.
II	Petit essai randomisé contrôlé ou grand essai randomisé contrôlé avec des risques de biais (faible qualité méthodologique) ou méta-analyse de ces essais ou d'essais avec une hétérogénéité démontrée.
III	Etude de cohorte prospective.
IV	Etude de cohorte rétrospective ou étude cas-témoins.
V	Etude non comparative, série de cas, opinion d'experts.

Source : De Leyn, 2013 (2).

Niveau de preuve selon le *National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australie*

Niveau de preuve utilisé dans la référence suivante : *Medical Services Advisory Committee (MSAC), Canada, 2008 (18)*.

La grille utilisée par le MSAC était celle de NHMRC de 2005. Toutefois, une réactualisation de cette grille a été faite en 2009 et la version de 2005 n'est plus disponible sur le site internet de NHMRC⁹. A titre indicatif, la grille actualisée de 2009 est reportée ci-après.

Tableau 6. Niveau de preuve pour les études d'interventions et les études portant sur la validité diagnostique des tests d'après le NHMRC 2009.

Niveau	Domaine				
	Intervention	Diagnostic	Pronostic	Etiologie	Intervention de dépistage
I	Une revue systématique d'études de niveau II.	Une revue systématique d'études de niveau II.	Une revue systématique d'études de niveau II.	Une revue systématique d'études de niveau II.	Une revue systématique d'études de niveau II.
II†	Un essai contrôlé randomisé.	Une étude portant sur la validité diagnostique avec : une comparaison indépendante, en insu, avec un examen de référence standard‡ fiable, parmi des personnes consécutives ayant un tableau clinique défini.	Une étude de cohorte prospective.	Une étude de cohorte prospective.	Un essai contrôlé randomisé.
III-1	Un essai contrôlé pseudo-randomisé (allocation alternée ou autre méthode).	Une étude portant sur la validité diagnostique avec : une comparaison indépendante, en insu, avec un examen de référence standard fiable, parmi des personnes non consécutives ayant un tableau clinique défini.	Tous ou aucun des sujets ayant le facteur de risque présentent la maladie.	Tous ou aucun des sujets ayant le facteur de risque présentent la maladie.	Un essai contrôlé pseudo-randomisé (allocation alternée ou autre méthode).
III-2	Une étude comparative avec des témoins concomitants : - essai contrôlé expérimental non randomisé ; - étude de cohorte ; - étude cas-témoins ; - série temporelle interrompue avec un groupe témoins.	Une comparaison avec un examen de référence standard qui ne remplit pas les critères requis pour les niveaux II et III-1.	Analyse des facteurs pronostiques parmi les sujets d'un seul bras d'un essai contrôlé randomisé.	Une étude de cohorte rétrospective.	Une étude comparative avec des témoins concomitants : - essai contrôlé expérimental non randomisé ; - étude de cohorte ; - étude cas-témoins.

⁹ Site internet du NHMRC consulté le 24/11/2014 :

https://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc_levels_grades_evidence_120423.pdf

Niveau	Domaine				
III-3	Une étude comparative sans témoins concomitants : - étude contrôle historique ; - étude à deux bras ou plus ; - série temporelle interrompue sans groupe témoins parallèle.	Étude cas-témoins portant sur la validité diagnostique d'un test.	Une étude de cohorte rétrospective.	Une étude cas-témoins.	Une étude comparative sans témoins concomitants : - étude contrôle historique ; - étude à deux bras ou plus.
IV	Série de cas avec des résultats soit post-test, soit pré-test/post-test.	Étude du rendement diagnostique (sans examen de référence) .	Série de cas, ou étude de cohorte de personnes à différentes phases de la maladie.	Une étude transversale ou série de cas.	Série de cas.

* : ces niveaux s'appliquent uniquement aux études portant sur la validité diagnostique du test. Pour évaluer l'efficacité d'un test diagnostique en population, il est nécessaire de prendre en considération l'impact du test sur la prise en charge du patient et les résultats cliniques.

† : une revue systématique aura le niveau de preuve des études qu'elle contient, excepté celles incluant des études de niveau II. Une revue systématique doit inclure au minimum 2 études.

‡ : la validité de l'examen de référence standard doit être déterminée dans le contexte de la maladie considérée. Les critères pour déterminer la validité de l'examen de référence doivent être pré-spécifiés.

|| : des études sur le rendement diagnostique fournissent la proportion de patients diagnostiqués sans confirmation de la valeur de ce diagnostic par un examen de référence standard.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique (42).

► Gradation des recommandations

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) 2008

Gradation utilisée dans les références suivantes : *British Thoracic Society*, 2010 et 2011 (24) (25), SIGN, 2014 (26).

Tableau 7. Gradation des recommandations selon le SIGN 2008.

Grade	Description
A	Au moins une méta-analyse, une revue systématique, ou un essai contrôlé randomisé coté 1++, et directement applicable à la population cible ; ou un ensemble de données scientifiques composé principalement d'études cotées 1+, directement applicable à la population cible, démontrant une homogénéité globale des résultats.
B	Un ensemble de données scientifiques incluant des études cotées 2++, directement applicable à la population cible, et démontrant une homogénéité globale des résultats ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 1++ ou 1+.
C	Un ensemble de données scientifiques incluant des études cotées 2+, directement applicable à la population cible et démontrant une homogénéité globale des résultats ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 2++.
D	Niveau de preuve 3 ou 4 ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 2+.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, 2013 (42).

Gradation des recommandations de l'INCa

Gradation utilisée dans la référence suivante : Institut national du cancer, 2011 (14).

Tableau 8. Gradation des recommandations selon l'INCa.

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
Niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Source : Institut national du cancer, 2011 (14).

Gradation des recommandations d'après le GRADE Working group

Gradation utilisée dans la référence suivante : *Belgian Health Care Knowledge Centre, 2013 (30)*.

La balance entre les résultats présumés importants pour le patient, comme le résultat des vrais et des faux positifs et négatifs et les complications du test détermine si le groupe de travail fait une recommandation en faveur ou en défaveur de l'utilisation du test évalué. Les autres facteurs qui influencent la force d'une recommandation incluent : la qualité des données scientifiques, l'incertitude sur les valeurs et les préférences associées aux tests et aux résultats présumés importants pour le patient, et les coûts.

Tableau 9. Gradation des recommandations selon la méthode GRADE.

Recommandation	Description
Forte	Quand le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets indésirables.
Faible	Indique que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets indésirables, mais le groupe de travail est moins confiant.

Source : *Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, 2013 (42)*.

Gradation des recommandations d'après le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

Gradation utilisée dans la référence suivante : *National Collaborating Centre for Cancer pour NICE, 2011 (12)*.

Tableau 10. Formulation des recommandations d'après le NICE 2009.

Niveau de certitude	Formulation
Recommandations pour des interventions qui doivent ou ne doivent pas être utilisées *	<ul style="list-style-type: none"> - Habituellement utilisée seulement s'il existe une obligation légale à appliquer la recommandation (dans ce cas, donner la référence légale). - Occasionnellement si le fait de ne pas suivre une recommandation peut avoir des conséquences sérieuses sur l'état de santé.
Recommandations pour des interventions recommandées ou non recommandées †	<p>Le groupe de travail est sûr que, pour la grande majorité des patients, l'intervention fera plus de bien que de mal et sera coût-efficace.</p> <p>Dans la mesure du possible formuler les recommandations comme des instructions directes. Utiliser les verbes tels « offrir », « conseiller », « discuter ».</p>
Recommandations pour des interventions qui peuvent être utilisées ‡	<p>Le groupe de travail est sûr que, pour la grande majorité des patients, l'intervention fera plus de bien que de mal et sera coût-efficace. Cependant d'autres options sont également coût-efficaces. Il est probable que le choix de l'intervention (ou la décision d'une intervention) varie selon les valeurs et les préférences d'une personne.</p> <p>Dans la mesure du possible, formuler les recommandations comme des instructions directes. Ajouter « considérer » avant le verbe pour indiquer que la recommandation est moins forte que pour une intervention recommandée.</p>

* Recommendations for interventions that must (or must not) be used.

† Recommendations for interventions that should (or should not) be used.

‡ Recommendations for interventions that could be used.

Source : *Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, 2013 (42)*.

Gradation des recommandations selon l'*Infectious Diseases Society of America - United States Public Health Service*

Gradation utilisée dans les références suivantes : De Leyn, 2013 (2), Vansteenkiste, 2013 (31), Früh, 2013 (32).

Tableau 11. Gradation des recommandations selon l'*Infectious Diseases Society of America*.

Grade	Description
A	Niveau d'évidence élevé des données sur l'efficacité avec un bénéfice clinique important, fortement recommandé
B	Niveau d'évidence élevé ou modéré des données sur l'efficacité, mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé
C	Faible niveau d'évidence des données sur l'efficacité ou des bénéfices ne compensant pas les risques ou les complications (événements indésirables, coûts,...), recommandation en option
D	Niveau d'évidence modéré des données sur l'inefficacité ou des données sur les risques, généralement non recommandé
E	Niveau d'évidence élevé des données sur l'inefficacité ou des données sur les risques, n'est pas recommandé

Source : De Leyn, 2013 (2).

Gradation des recommandations selon le *National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australie*

Gradation utilisée dans la référence suivante : *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, Canada, 2008 (18).

La grille utilisée par le MSAC était celle de NHMRC de 2005. Toutefois, une réactualisation de cette grille a été faite en 2009 et la version de 2005 n'est plus disponible sur le site internet de NHMRC. A titre indicatif, la grille actualisée de 2009 est reportée ci-après.

Tableau 12. Gradation des recommandations d'après le NHMRC 2009.

Grade	Description
A	On peut se fier à l'ensemble des données scientifiques pour guider la pratique.
B	On peut se fier à l'ensemble des données scientifiques pour guider la pratique dans la plupart des situations.
C	L'ensemble des données scientifiques fournit des justifications pour la recommandation mais il faut être attentif lors de sa mise en pratique.
D	L'ensemble des données scientifiques est faible et la recommandation doit être appliquée avec précaution.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, (42).

Annexe 8. Classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) - TNM : Classification des tumeurs - 7^{ème} édition - Ed Wiley-Blackwell 2009 (14)

TNM Description	
Tumeur (T)	
TX	Tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive.
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire.
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène, • invasion de la plèvre viscérale, • présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale ou le péricarde, ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.
Ganglions lymphatiques ou nodules (N)	
NX	Les ganglions ne peuvent pas être évalués.
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, peribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux y compris par envahissement direct.
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires.
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.
Métastase (M)	
MX	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Métastase à distance.
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.
M1b	Métastase(s) à distance.

Annexe 9. La grille AGREE II

ITEM		
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
score (%)		
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.
score (%)		
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques.
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.
score (%)		
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables.
score (%)		
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification.
score (%)		
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.
score (%)		
Evaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

Annexe 10. La grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	A-t-on fourni un plan « a priori » ? La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
2	Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ? Il devrait exister au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
3	A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ? La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (exemple : <i>Central</i> , <i>Embase</i> et <i>Medline</i>). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
4	La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ? Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
5	Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues. Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
6	Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ? Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (exemple : âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies).	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
7	La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ? Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet

	Questions	Réponses
8	<p>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?</p> <p>Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
9	<p>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?</p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (par exemple, le test I^2 qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?).</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
10	<p>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?</p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (par exemple, graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (par exemple : le test de régression d' Egger).</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
11	<p>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.
<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>.

Annexe 11. Liste des tableaux

Tableau 1. Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie.	16
Tableau 2. Niveau de preuve selon le SIGN 2008.	70
Tableau 3. Niveau de preuve selon la méthode GRADE.	70
Tableau 4. Les facteurs qui influencent la qualité des données scientifiques des études sur la validité diagnostique des tests d'après le GRADE <i>working group</i>	71
Tableau 5. Niveau d'évidence selon l' <i>Infectious Disease Society of America</i>	72
Tableau 6. Niveau de preuve pour les études d'interventions et les études portant sur la validité diagnostique des tests d'après le NHMRC 2009.	73
Tableau 7. Gradation des recommandations selon le SIGN 2008.	75
Tableau 8. Gradation des recommandations selon l'INCa.	75
Tableau 9. Gradation des recommandations selon la méthode GRADE.	76
Tableau 10. Formulation des recommandations d'après le NICE 2009.	76
Tableau 11. Gradation des recommandations selon l' <i>Infectious Diseases Society of America</i>	77
Tableau 12. Gradation des recommandations d'après le NHMRC 2009.	77

Références

1. Riquet M, Revel M-P, Hignette C, Dahan M. Anatomie chirurgicale et techniques d'exploration du médiastin. *Encycl Med Chir Techniques chirurgicales - Thorax* 2011;42-175).
2. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, *et al.* Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. Exeter: ESTS; 2013. <http://www.ests.org/userfiles/pages/files/Revised%20ESTS%20guidelines%20%20mediastinal%20staging.pdf>
3. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568-77.
4. Douadi Y, Dayen C, Lachkar S, Fournier C, Thiberville L, Ramon P, *et al.* Echoendoscopie endobronchique (EBUS) : le point de la question. *Rev Mal Respir* 2012;29(4):475-90.
5. Gounant V, Fleury-Feith J. La ponction cytologique transbronchique échoguidée (EBUS-PTBA). Expérience de l'hôpital Tenon (HU Est parisien, AP-HP Paris). Le point de vue du pneumologue ; le point de vue du cytologiste. *Ann Pathol* 2012;32(5 Suppl):S84-8.
6. Fleury-Feith J, Yasufuku K. Prélèvements cytologiques guidés par échoendoscopie bronchique : prise en charge du matériel recueilli et rôle de l'examen extemporané. *Ann Pathol* 2012;32:421-32.
7. Frey JG, Favre L. Progrès en bronchoscopie : ponction guidée par ultrasonographie (EBUS-TBNA). *Rev Med Suisse* 2009;5:1069-74.
8. CHU Poitiers. Pneumologie interventionnelle : l'échographie endobronchique. *CHU magazine* 2010(60):24-5.
9. Delattre C. La ponction cytologique transbronchique échoguidée. L'expérience du CHU de Lille. *Ann Pathol* 2012;32(5 Suppl):S89-91.
10. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(8):1389-96.
11. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2012;16(18).
12. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer (update) : Cardiff; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99021/pdf/TOC.pdf>
13. Yang B, Li F, Shi W, Liu H, Sun S, Zhang G, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: A meta-analysis and systematic review. *Respirology* 2014;19(6):834-41.
14. Institut national du cancer. Cancer du poumon. Bilan initial. Boulogne-Billancourt: INCA; 2011. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9524-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege
15. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, *et al.* Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126(1):122-8.
16. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125(1):322-5.
17. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, *et al.* Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245-52.
18. Medical Services Advisory Committee, Bevan M, Chau M, Feng J, Makino K. Endobronchial ultrasound-guided procedures. Canberra : Commonwealth of Australia; 2008. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/F5176EA49D63C11ECA2575AD0082FD1E/\\$File/1108-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/F5176EA49D63C11ECA2575AD0082FD1E/$File/1108-Assessment-Report.pdf)
19. Société française d'endoscopie digestive. Ponction sous échoendoscopie à visée diagnostique : indications, techniques et résultats : SFED; 2010. http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Ponctionguidée_echoendo_v2.pdf
20. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique. *Rev Mal Respir* 2007;24:1368-92.
21. Bonnette P. Vidéo-chirurgie thoracique et médiastinoscopie à visée diagnostique. Technique et indications. *Encycl Med Chir Pneumologie* 2008(6-000-P-43).
22. Cancer Care Ontario, Darling G, Dickie A, Malthaner R, Kennedy E, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto: CCO; 2010. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=83787>

23. Groupe d'étude en oncologie du Québec, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Cancer du poumon. Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi. Québec: CEPO-GEOQ; 2014.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ_Algorithmes_cancer_du_poumon.pdf
24. British Thoracic Society, Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland, Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, *et al.* Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65 (Suppl 3):iii1-27.
25. British Thoracic Society, Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, *et al.* British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66 (Suppl 3):iii1-21.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2014.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>
27. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Jue TL, Sharaf RN, Appalaneni V, Anderson MA, Ben-Menachem T, *et al.* Role of EUS for the evaluation of mediastinal adenopathy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(2):239-45.
28. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl 5):e211S-50S.
29. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 3. Fort Washington: NCCN; 2014.
30. Belgian Health Care Knowledge Centre, Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, *et al.* Small cell and non-small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good clinical practice. Brussels: KCE; 2013.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf
31. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 (Suppl 6):vi89-98.
32. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 (Suppl 6):vi99-105.
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ho C, Clark M, Argáez C. Endobronchial ultrasound for lung cancer diagnosis and staging: a review of the clinical- and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH; 2009.
http://www.cadth.ca/media/pdf/M0011_EBUS_for_Lung_Cancer_L3_e.pdf
34. Sabirin J, Mohd Tahir N. Endobronchial ultrasound (EBUS). Putrajaya, Malaysia: Ministry of Health of Malaysia; 2008.
<http://www.moh.gov.my/attachments/4663.pdf>
35. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(9):757-62.
36. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2012;57(3):384-91.
37. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl 5):e142S-65S.
38. Zhu T, Zhang X, Xu J, Tian J, Li H, Liu D, *et al.* Endobronchial ultrasound guided-transbronchial needle aspiration vs. conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2014;2(1):151-5.
39. Valeyre D, Uzunhan Y, Bouvry D, Brauner M, Kambouchner M, Nunes H. Sarcoïdose de l'adulte [Article 6-039-D-10]. *Encycl Med Chir Pneumologie* 2013;11(1):1-18.
40. 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;106(6):883-92.
41. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014;87(4):343-51.
42. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Décembre 2014
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluer l'intérêt de l'utilisation de l'EBUS-TBNA dans l'exploration ganglionnaire médiastinale au cours des pathologies pulmonaires malignes ou bénignes, en vue de son inscription éventuelle à la CCAM.
Demandeur	Société de pneumologie de langue française (SPLF)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Chantal ANDRIAMANGA, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, Assistante, SEAP
Recherche documentaire	De 2004 à novembre 2014 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Tiphaine MOITIE, de Yasmine LOMBRY et de Maud LEFEVRE, assistantes documentalistes, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service communication - information, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Chantal ANDRIAMANGA, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : décembre 2014
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route, avis HAS (décembre 2014) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr