

MÉDIASTINITE POST-EBUS :

À PROPOS D'UNE COMPLICATION APRÈS UNE PROCÉDURE PEU INVASIVE

RENSON A (1), DELOBBE A (2), BUSTIN F (3)

RÉSUMÉ : L'échographie endobronchique (EBUS : Endo-Bronchial UltraSound) est une technique d'investigation mini-invasive permettant la cyto-ponction transbronchique à l'aiguille fine (TBNA-TransBronchial Needle Aspiration) d'adénopathies médiastinales et hilaires afin d'en déterminer l'étiologie. Son recours est notamment indiqué dans la stadification des adénopathies lors du bilan d'extension de cancers broncho-pulmonaires et dans l'exploration d'adénopathies, par exemple en cas de sarcoïdose et de lymphomes. L'utilisation de l'EBUS-TBNA s'est répandue ces dernières années et est devenue une alternative intéressante à la médiastinoscopie, notamment en raison d'un taux de complications moindre. Néanmoins, le risque zéro n'existant pas, il se peut que surviennent, dans de rares cas, des complications de type hémorragiques, infectieuses (médiastinite, pneumonie, péricardite, infection de kyste, sepsis) ou autres (pneumothorax et pneumomédiastin). Nous rapportons le cas d'une médiastinite post-EBUS survenue chez un patient de 63 ans, traité par méthotrexate et méthylprednisolone pour une polyarthrite rhumatoïde, et se manifestant par l'apparition d'une fièvre et d'une dyspnée progressive quelques jours après le geste endoscopique.

MOTS-CLÉS : *EBUS - Adénopathies médiastinales - Complication - Médiastinite - Méthotrexate*

MEDIASTINITIS FOLLOWING EBUS : ABOUT A COMPLICATION AFTER A MINIMALLY INVASIVE INVESTIGATION

SUMMARY : Endobronchial ultrasound (EBUS) is a minimally invasive investigation method that permits transbronchial needle aspiration (TBNA) of mediastinal and hilar lymphadenopathies in order to determine their etiology. Its indications are notably lung cancer staging and lymphadenopathy exploration in case of sarcoidosis and malignant lymphomas. The employment of EBUS-TBNA has grown over the past few years and has become an alternative to mediastinoscopy due to a lower complication rate. However, in rare cases, complications can occur as hemorrhage, infections (mediastinitis, pneumonia, pericarditis, cyst infection, sepsis) or other (pneumothorax, pneumomediastinitis). We report herein a case of a mediastinitis after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration which occurred in a 63-year-old patient treated by methotrexate and methylprednisolone for a rheumatoid arthritis. The symptoms appeared as fever and progressive dyspnea some days after the endoscopic procedure.

KEYWORDS : *EBUS - Mediastinal lymphadenopathies - Complication - Mediastinitis - Methotrexate*

INTRODUCTION

L'échographie endobronchique avec cyto-ponction transbronchique à l'aiguille fine (EBUS: EndoBronchial UltraSound; TBNA: TransBronchial Needle Aspiration) est une technique d'investigation de faible invasivité utile pour le diagnostic des adénopathies médiastinales et hilaires causées notamment par les cancers bronchiques, la sarcoïdose ou les lymphomes. L'EBUS permet l'accès aux adénopathies précarinaires et latérotachéales basses droites et gauches (aires 2R, 2L, 4R et 4L), sous-carinaires (aire 7) et hilaires, interlobaires et lobaires (aires 10, 11 et 12) (1, 2) (Figure 1).

Bien qu'elles soient rares en raison notamment du caractère peu invasif de l'examen, des complications peuvent survenir sous forme

d'hémorragie, d'infection (médiastinite, pneumonie, péricardite, infection d'un kyste, sepsis), d'insuffisance respiratoire, de pneumothorax ou de pneumomédiastin.

La médiastinite peut compliquer une EBUS-TBNA dans 0,10 % des cas (3) et se manifester sous différentes formes en fonction de la localisation de l'infection. Fréquemment, le patient présentera une fièvre élevée, une toux, une dyspnée, une tachycardie et des frissons (4). Cette infection étant potentiellement mortelle, il est indispensable qu'elle soit reconnue et traitée à temps.

Nous décrivons, en l'espèce, le cas d'une médiastinite post-EBUS-TBNA survenue chez un patient de 63 ans et se manifestant par l'apparition d'une fièvre et d'une dyspnée progressive quelques jours après le geste endoscopique.

PRÉSENTATION DU CAS

Monsieur X., 63 ans, non fumeur, menuisier à la retraite, est suivi depuis plusieurs mois pour une lésion tissulaire péri-hilaire droite de découverte fortuite lors d'une tomодensitométrie (TDM ou CT-computed tomography) thoracique réalisée pour dyspnée (Figure 2). Le patient est

(1) Etudiante, Faculté de Médecine, Université de Liège, Belgique.

(2) Pneumologue, Service de Pneumologie, Clinique Reine Astrid, Malmédy, Belgique.

(3) Pneumologue, Service de Pneumologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

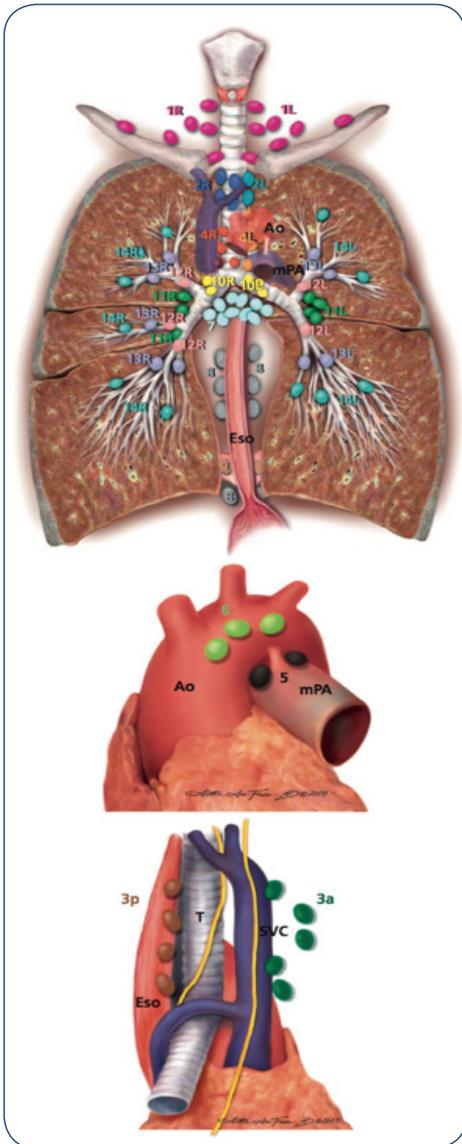


Figure 1. Classification de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

Zone sus-claviculaire : 1) cervicale basse, sus-claviculaire et ganglions de l'encoche sternale. Ganglions du médiastin supérieur : zone supérieure (2R : paratrachéale supérieure droite, 2L : paratrachéale supérieure gauche, 3a : prévasculaire, 3p : rétrotrachéale, 4R : paratrachéale inférieure droite, 4L : paratrachéale inférieure gauche). Ganglions aortiques : zone aorto-pulmonaire (5 : sous-aortique, 6 : paraaortique [aorte ascendante ou phrénique]). Ganglions du médiastin inférieur : zone sous-carinaire (7 : sous-carinaire), zone inférieure (8 : parœsophagienne [sous la carène], 9 : ligament pulmonaire). Ganglions N1 : zone hilare/ interlobaire (10 : hilare, 11 : interlobaire), zone périphérique (12 : lobaire, 13 : segmentaire, 14 : sous-segmentaire). mPA : artère pulmonaire moyenne, T : trachée, VCS : veine cave supérieure, Eso : œsophage.

(issu de la référence : Béchade D.— Exploration des adénopathies médiastinales par l'écho-endoscopie œsophagienne et l'écho-endoscopie bronchique. *Hépatogastro*, 2012, **19**, 516–525).

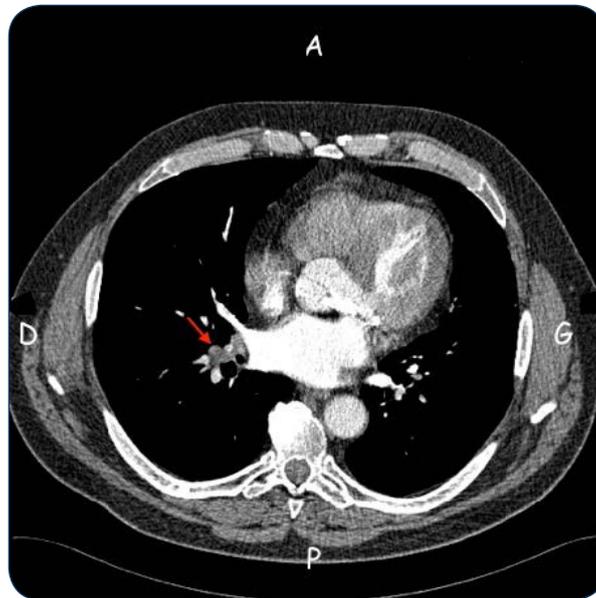


Figure 2. Scanner thoracique démontrant une plaque tissulaire para-hilaire droite de 15 mm de grand axe au niveau de la face antérieure de la bronche lobaire inférieure droite (A : antérieur, P : postérieur, D : droite, G : gauche).

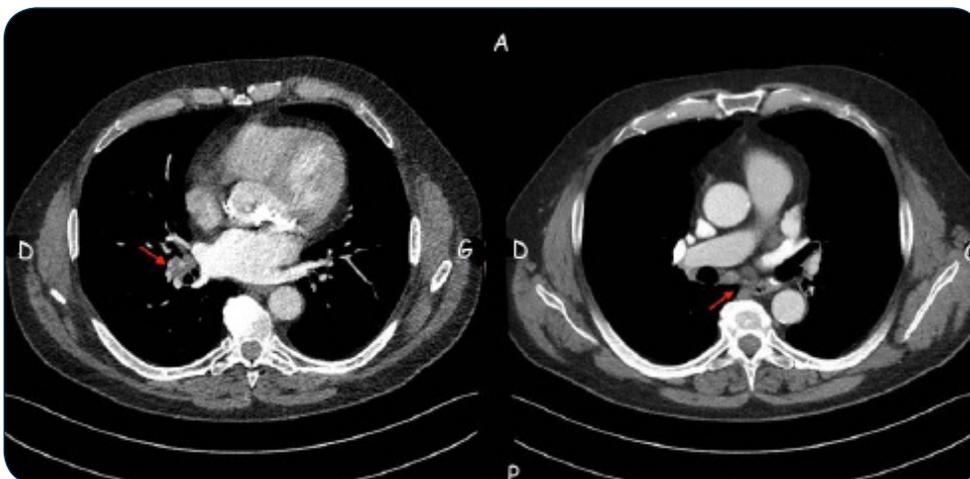


Figure 3. Scanner thoracique démontrant la progression de la lésion para-hilaire droite dont les mensurations sont de 21x19 mm contre 19x11 mm antérieurement. Présence également de multiples ganglions médiastinaux et hilaires gauches et droits.

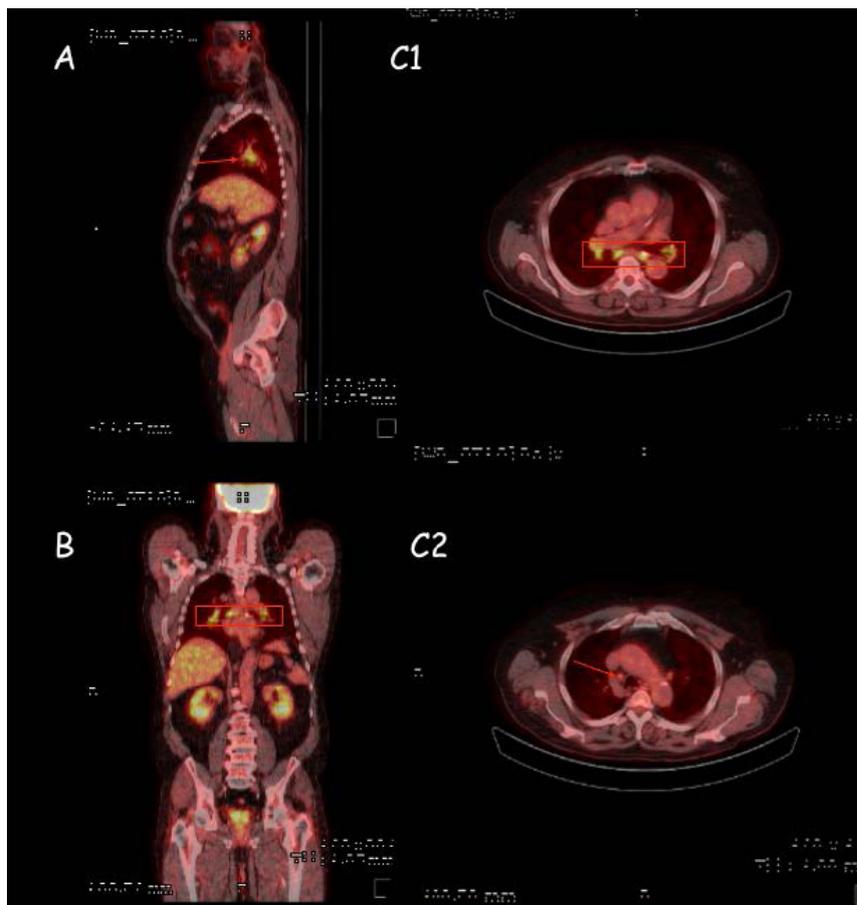


Figure 4. Foyers ganglionnaires modérément à intensément hyperfixants para-trachéal inférieur droit, sous-carinaire, sous la bronche souche gauche et hilaires pulmonaires gauches. Foyers hilaires pulmonaires droits modérément hyperfixants. PET/scanneur corps entier (A : coupe sagittale, B : coupe frontale, C1 et C2 : coupes axiales).

traité par méthotrexate (7,5 mg 1x/semaine, instauré en 2004) et méthylprednisolone (4 mg par jour) pour une polyarthrite rhumatoïde.

Les différents examens effectués (scanner thoracique et exploration bronchoscopique avec aspiration transbronchique) étant rassurants, seul un contrôle par scanner à intervalle régulier est proposé.

Lors du dernier examen tomodensitométrique, le radiologue décrit une majoration modérée de la taille de la lésion périhilaire droite accompagnée d'adénomégalies médiastinales (Figure 3) justifiant la réalisation d'une tomographie par émissions de positons (PET : Positron Emission Tomography) corps entier couplée à une TDM et d'une EBUS diagnostique. Le PET-CT corps entier démontre des ganglions médiastino-hilaires bilatéraux hypermétaboliques aspécifiques. Il n'y a pas de lésion pulmonaire hilaires droite formellement mise en évidence (Figure 4). Lors de l'EBUS, trois ponctions à l'aiguille EchoTip ProCore® Endobronchial HD Biopsy Needle (référence ECHO-HD-22-EBUS-P-C) de 22 gauge sont réalisées à hauteur de l'aire 7 dont la taille est de 10 mm. La tolérance durant l'examen est bonne. Les analyses histo-

logiques de ces ponctions confirment la bonne qualité du prélèvement et l'absence d'élément pathologique.

Neuf jours après la réalisation de l'EBUS, le patient se présente aux Urgences pour dyspnée et pyrexie au domicile depuis quelques jours. A la biologie, on retrouve un syndrome inflammatoire avec une CRP (C-Reactive Protein) à 184,2 mg/l, un fibrinogène à 9,7 g/l et une hyperleucocytose à 15.400/mm³ à prédominance neutrophilique.

Un scanner thoracique est réalisé afin d'exclure une médiastinite. Il démontre la présence d'un amas d'adénopathies d'aspect nécrotique liquéfiées avec infiltration de la graisse avoisinante, situé en sous-carinaire sur le site de l'adénopathie ponctionnée lors de l'EBUS. Cet amas mesure 42 mm d'axe transverse, 32 mm d'axe céphalo-caudal et 30 mm d'axe antéro-postérieur (Figure 5).

Dans ce contexte, le diagnostic de médiastinite iatrogène secondaire à une EBUS est retenu et le patient bénéficie d'une antibiothérapie à large spectre par pipéracilline/tazobactam pendant sept jours avec une très nette amélioration.

Figure 5. Scanner thoracique mettant en évidence la présence d'un amas d'adénopathies d'aspect nécrotique liquéfiées avec infiltration de la graisse avoisinante, situé en sous-carinaire sur le site de l'adénopathie ponctionnée lors de l'EBUS. Cet amas mesure 42 mm d'axe transverse, 32 mm d'axe céphalo-caudal et 30 mm d'axe antéro-postérieur.

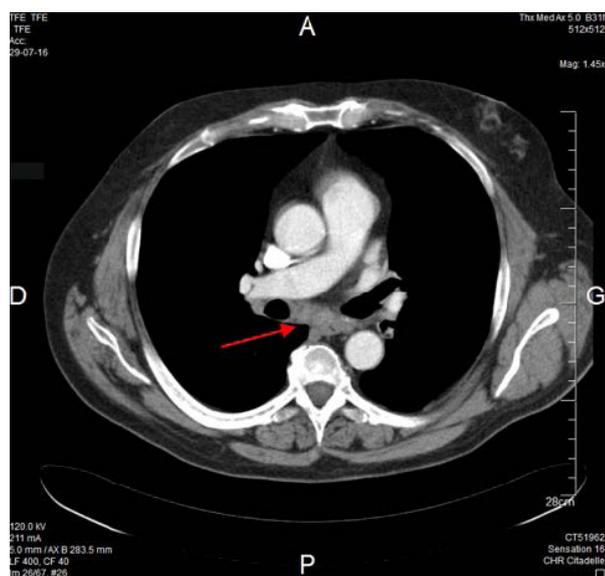
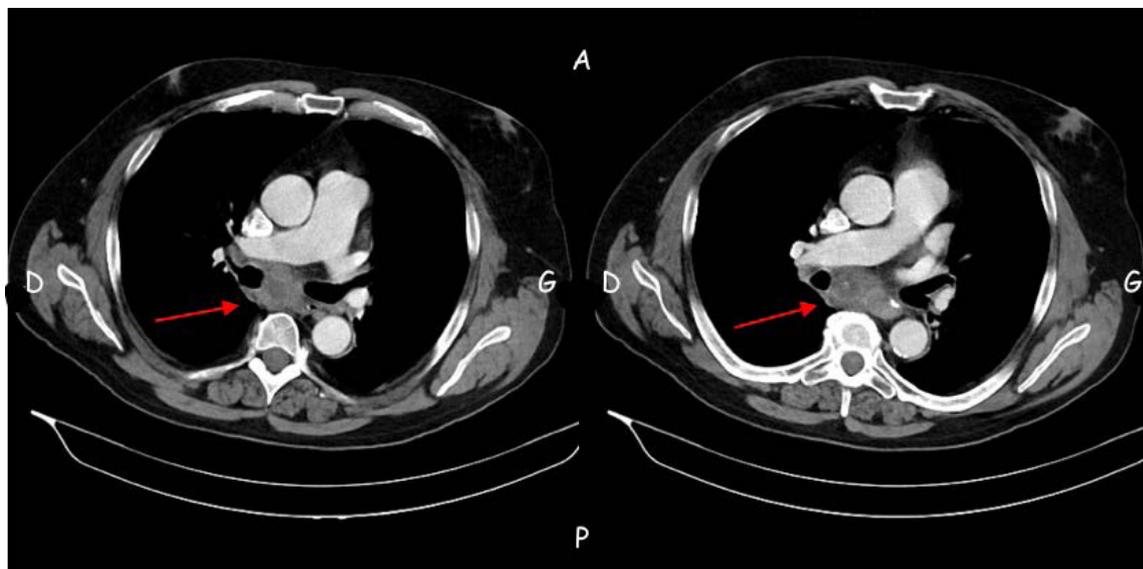


Figure 6. Scanner thoracique post-antibiothérapie attestant de la réduction du volume des adénomégalies sous-carinaires, avec un axe antéro-postérieur passant de 30 mm à 19 mm comparativement au scanner thoracique précédent (Figure 5).

DISCUSSION

INTÉRÊT DE L'ÉCHOGRAPHIE ENDOBRONCHIQUE

La technique de l'EBUS est décrite la première fois en 1992 (5). Son utilisation n'a cessé de croître depuis les années 2000. Elle est devenue, au fil des années, un outil essentiel en matière de diagnostic et de «staging» ganglionnaire des cancers pulmonaires et une aide au diagnostic et à la prise en charge d'autres pathologies pulmonaires comme la sarcoïdose, les lymphomes et diverses lésions endobronchiques (6).

L'efficacité équivalente de l'EBUS-TBNA par rapport à la médiastinoscopie dans le diagnostic d'adénopathies médiastinales et hilaires, en particulier pour la stadification ganglionnaire de cancers du poumon, a été démontrée par de nombreuses études (2, 7-8). En outre, l'EBUS-TBNA présente l'avantage d'une moindre invasivité ainsi que d'un moindre coût et permet une réévaluation médiastinale plus aisée que la médiastinoscopie (2).

ration clinique, biologique (régression du syndrome inflammatoire) et tomodynamométrique. Après huit jours d'hospitalisation, le patient est autorisé à quitter le service. Un contrôle iconographique par scanner thoracique est planifié deux semaines plus tard.

La consultation de suivi confirme la bonne évolution clinique du patient. Le scanner thoracique de contrôle indique une nette réduction du volume des adénomégalies sous-carinaires avec un axe antéro-postérieur passant de 30 mm à 19 mm (Figure 6).

COMPLICATIONS LIÉES À LA PROCÉDURE

Plusieurs équipes ont mené des études sur le taux de complications post-EBUS (**Tableau I**). Il s'est à chaque fois avéré faible. Dans une étude systématique menée en 2009 incluant 14 articles et un total de 1.627 patients ayant subi une échographie endobronchique dans un contexte de suspicion de cancer broncho-pulmonaire, Varela-Lema et coll. (8) ne rapportent aucune complication sérieuse. Trois études décrivent des effets secondaires mineurs tels que de la toux (9, 10), de l'agitation (10) et la présence de sang (11) au niveau du point de ponction. Une méta-analyse de 2009 portant sur l'utilisation de l'EBUS-TBNA démontre l'apparition de 2 complications sur 1.299 explorations menées (0,15 %) (7). Un seul cas de pneumothorax ayant nécessité un drainage est rapporté comme complication sérieuse (0,07 %) dans cette étude. Le taux de complications graves après écho-endoscopie et échographie endobronchique est de 0,14 % dans la revue systématique de 2013 de von Bartheld et coll. (12). Ils rapportent 5 effets secondaires majeurs sous forme de 2 complications infectieuses, 2 pneumothorax et 1 œdème des voies aériennes et hypoxémie sur 9.119 EBUS réalisées (0,05 %). Aucune mortalité n'est décrite dans cette revue systématique. Deux études par sondage publiées en 2012 et 2013 se sont intéressées aux complications post-EBUS-TBNA réalisées dans le cadre d'adénopathies hilaires et/ou médiastinales. La première (13) rapporte un taux de complications de 0,46 %. Dans la deuxième (3), 50 cas de complications hémorragiques (0,68 %) et 14 cas de complications infectieuses (0,19 %) dont 5 médiastinites sur 7.345 patients ayant subi une EBUS-TBNA sont décrits. Quatre complications ayant engagé le pronostic vital sont également rapportées et une hospitalisation prolongée a été nécessaire dans 14 cas. Dans cette étude, un cas de décès sur infarctus cérébral (taux de mortalité de 0,01 %) a été observé. Dans leur étude prospective de 2013, Eapen et coll. (14) rapportent un taux de complications de 1,44 % (19/1.317 patients inclus). Aucun cas de médiastinite n'est survenu. Une étude rétrospective multicentrique de 2015 décrit un taux de complications sérieuses post-EBUS-TBNA de 0,16 % (15) (5/3.123). Toutes les complications majeures rapportées étaient infectieuses dont une médiastinite avec empyème et ont été traitées par des antibiotiques à large spectre. Aucun décès n'a été observé dans cette étude.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE LA MÉDIASTINITE

En raison d'un taux de complication faible, l'EBUS-TBNA est, dès lors, une technique adaptée, sûre et peu coûteuse dans l'exploration d'adénopathies.

Néanmoins, des complications infectieuses comme la médiastinite - telle que rapportée dans la présente analyse - étant susceptibles de survenir, toutes les précautions doivent être prises afin de les éviter et ce, notamment, chez les patients présentant un état bucco-dentaire précaire. Dans ce cas, une décontamination orale à la chlorhexidine avant la procédure et/ou une antibioprophylaxie post-geste pourraient présenter un intérêt et devraient être évaluées dans le cadre d'études prospectives (16).

En effet, certains auteurs émettent comme cause pour l'apparition de la médiastinite, l'hypothèse d'une inoculation directe de bactéries de la flore commensale oro-pharyngée dans le médiastin lors de la ponction à l'aiguille. Cette dernière peut, par conséquent, être contaminée lors de son introduction répétée à travers le canal opérateur qui, lui-même, peut être contaminé lors du passage de l'échobronchoscope dans la filière oro-pharyngée. A cela s'ajoute le fait que les bactéries isolées dans les cultures issues du matériel de débridement chirurgical provenaient de la flore oro-pharyngée dans ces deux «case report» (17, 18). Ceci venant conforter l'hypothèse d'apparition de la médiastinite.

Lorsque cette dernière survient, le traitement est basé sur une antibiothérapie à large spectre et, en fonction de la sévérité et de la localisation, sur un débridement chirurgical.

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Une étude prospective préliminaire publiée en juillet 2017 suggère qu'aucune prophylaxie antibiotique n'est recommandée en vue d'une EBUS-TBNA (19). En effet, l'administration de 3 g d'ampicilline/sulbactam en une dose 30 minutes avant la ponction et de 250 mg d'amoxicilline/clavulanate 3 fois par jour pendant 7 jours n'a pas démontré d'effet significatif sur l'apparition de fièvre post-EBUS-TBNA, ni sur le taux de globules blancs et de CRP par rapport au groupe contrôle n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie.

L'effet préventif de l'antibiothérapie prophylactique sur les complications infectieuses est incertain puisqu'aucune complication

infectieuse post-EBUS-TBNA n'est survenue endéans les 28 jours, tant dans le groupe avec antibiotiques que dans celui sans antibiotiques. Des études ultérieures devront venir étayer ces résultats, notamment dans certains groupes à risque. En effet, certaines populations seraient plus à risque de développer des complications infectieuses post-EBUS, notamment les patients avec lésions kystiques ou présentant une sarcoïdose (12) chez qui un nombre plus important d'effets indésirables infectieux a été observé.

MÉDIASTINITE ET IMMUNOMODULATION

A notre connaissance, aucun cas de médiastinite post-EBUS-TBNA chez un patient traité par méthotrexate, méthylprednisolone ou autre immunomodulateur n'a, à ce jour, été rapporté dans la littérature.

Le méthotrexate est un des traitements de fond les plus prescrits dans la polyarthrite rhumatoïde. Son efficacité est largement reconnue. Il s'agit d'une molécule aux propriétés anti-prolifératives et immuno-suppressives via une inhibition compétitive de la déhydrofolate réductase. L'effet principal en rhumatologie est probablement anti-inflammatoire en raison de la rapidité d'action du méthotrexate utilisé à faibles doses. L'activité anti-inflammatoire se fait par une action sur l'adénosine, les leucotriènes et les cytokines (20, 21).

L'intérêt de la corticothérapie dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde est indiscutable en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices. L'effet anti-inflammatoire est basé sur l'inhibition de la production des prostaglandines. La propriété immuno-suppressive, quant à elle, résulte de l'inhibition de la production d'interleukine-1, d'interleukine-2 et d'interféron gamma affectant ainsi surtout la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T) et, dans une moindre mesure, la réponse immunitaire humorale (lymphocytes B). Les effets indésirables, principalement sous forme d'ostéoporose et d'infections, se manifestent surtout lorsque la posologie est supérieure à 10 mg par jour au long cours (20).

Nous émettons l'hypothèse que cette immunomodulation engendrée chez le patient par le traitement de fond pour sa polyarthrite rhumatoïde a pu jouer un rôle dans l'apparition de la complication post-EBUS-TBNA. Ce rôle serait plutôt attribuable à l'utilisation de méthylprednisolone au long cours sachant que l'effet immuno-modulateur du méthotrexate se manifeste lorsqu'il est utilisé à fortes doses.

CONCLUSION

La médiastinite est une complication rare de l'échographie endobronchique avec cyto-ponction transbronchique à l'aiguille fine.

Le patient dont nous décrivons la situation présente la particularité d'être traité par des immunomodulateurs, en l'occurrence le méthotrexate et le méthylprednisolone pour une polyarthrite rhumatoïde. Ceci pourrait avoir eu une influence préjudiciable sur le développement de la médiastinite.

La sévérité de cette complication justifie une reconnaissance précoce et une prise en charge médicale adaptée par antibiothérapie à large spectre et/ou débridement chirurgical.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stern JB, Wyplosz B, Girard P, et al.— Écho-endoscopie bronchique (EBUS) pour l'interniste. *La Rev Med Int*, 2016, **37**, 759-765.
2. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al.— A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, **142**, 1393-1400.
3. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al.— Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res*, 2013, **14**, 50.
4. Parker KL, Bizakis CS, Zervos MD.— Severe mediastinal infection with abscess formation after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Surg*, 2010, **89**, 1271-1272.
5. Hürter T, Hanrath P.— Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax*, 1992, **47**, 565-567.
6. Jalil BA, Yasufuku K, Khan AM.— Uses, limitations, and complications of endobronchial ultrasound. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 2015, **28**, 325.
7. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al.— Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009, **45**, 1389-1396.
8. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A.— Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*, 2009, **33**, 1156-1164.
9. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, et al.— Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2008, **61**, 356-361.

10. Plat G, Pierard P, Haller A, et al.— Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J*, 2006, **27**, 276-281.
11. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al.— Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph-nodes. *Chest*, 2004, **126**, 122-128.
12. Von Bartheld M, Van Breda A, Annema J.— Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound) : a systematic review. *Respiration*, 2014, **87**, 343-351.
13. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al.— Deaths and complications associated with respiratory endoscopy : a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*, 2012, **17**, 478-485.
14. Eapen GA, Shah AM, Lei X, et al.— Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : results of the AQUIRE registry. *Chest*, 2013, **143**, 1044-1053.
15. Çağlayan B, Yılmaz A, Bilaçeroğlu S, et al.— Complications of convex-probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a multi-center retrospective study. *Respir Care*, 2016, **61**, 243-248.
16. Basille D, De Dominicis F, Magois E, et al.— Médiastinite secondaire à une ponction transbronchique échoguidée à l'aiguille : étiologie et prise en charge. *Rev Mal Respir*, 2017, **34**, 1022-1025.
17. Haas A. Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J*, 2009, **33**, 935-938.
18. Huang CT, Chen CY, Ho CC, et al.— A rare constellation of empyema, lung abscess, and mediastinal abscess as a complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*, 2011, **40**, 264-265.
19. Takagi H, Nagaoka T, Ando K, et al.— Efficacy of antibiotic prophylaxis after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : A preliminary prospective study. *J Pulm Respir Med*, 2017, **7**, 2.
20. Husson MC, Fréville C, Dardelle D, et al.— *Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. Evaluation clinique. Evaluation pharmaco-économique.* Dossier du CNHIM, 2003, Tome XXIV, **5**, 22-31, 48-59.
21. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, et al.— Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs*, 1994, **47**, 25-50.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Frédérique Bustin, Pneumologue, Service de Pneumologie, CHR de la Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : frederique.bustin@chrcitadelle.be