

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 154

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pneumologie

par

Emmanuel Eschapasse

né le 17/05/1987

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2017

**La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non
contrôlé : mise en place au CHU de Nantes**

Président : Monsieur le Professeur Antoine Magnan

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc

Table des matières

Figures.....	4
Tableaux	5
Annexes.....	6
Liste des abréviations	7
1 Introduction.....	8
1.1 Définition de l'asthme	8
1.2 Epidémiologie de l'asthme dans le monde	8
1.3 Description de l'asthme	8
1.4 Evaluation de l'asthme.....	10
1.4.1 Sévérité de l'asthme.....	10
1.4.2 Contrôle de l'asthme.....	11
1.4.3 Stratégie de prise en charge du patient asthmatique	13
1.5 Les phénotypes d'asthme.....	14
1.5.1 Du phénotype clinique.....	14
1.5.2 ...Au phénotype moléculaire	16
1.6 Asthme sévère :.....	18
1.6.1 Recherche d'un diagnostic différentiel	19
1.6.2 Est-ce une forme rare ?.....	20
1.6.3 Recherche et traitement des comorbidités	20
1.6.4 Evaluation du contrôle environnemental.....	21
1.6.5 L'observance thérapeutique.....	21
1.6.6 Traitement médicamenteux :.....	22
1.7 La thermoplastie bronchique	22
1.7.1 Présentation.....	22
1.7.2 Mécanismes d'action	23
1.7.3 Description du matériel :	29
1.7.4 Réalisation de la procédure.....	29
1.7.5 Prise en charge des patients.....	31
1.7.6 Etudes de sécurité et efficacité.....	31
1.7.7 Méta-analyses.....	57
1.7.8 La thermoplastie en conditions de « vie réelle »	59
1.7.9 Rapport coût-efficacité	61
1.7.10 Place de la thermoplastie bronchique	61
1.7.11 Objectifs de notre étude.....	61
2 Matériels et méthodes :.....	62
2.1 Schéma de l'étude	62
2.2 Population	62
2.3 Données recueillies.....	62
2.3.1 Données démographiques	62
2.3.2 Données sur la maladie asthmatique	63
2.3.3 Avant la thermoplastie bronchique.....	63

2.3.4	Après la thermoplastie bronchique.....	63
2.4	Description.....	64
2.4.1	Description du matériel	64
2.4.2	Protocole de thermoplastie bronchique	64
2.4.3	Préparation avant la procédure.....	64
2.4.4	Déroulement de la procédure.....	65
2.4.5	Après la procédure.....	65
2.4.6	Statistiques	66
3	Résultats.....	67
3.1	Patient 1	67
3.2	Patient 2	68
3.3	Patient 3	70
3.4	Patient 4	71
3.5	Patient 5	73
3.6	Patient 6	75
3.7	Synthèse du suivi des patients	76
4	Discussion.....	80
4.1	Retour de l'expérience nantaise.....	81
4.2	Comparaison à la littérature.....	81
4.2.1	Données disponibles	81
4.2.2	Population.....	81
4.2.3	Efficacité du traitement.....	82
4.2.4	Sécurité	83
4.3	Critique de l'étude	84
4.3.1	Limites.....	84
4.3.2	Points forts	85
4.4	Sélection des patients.....	86
4.5	Perspectives :.....	87
5	Conclusion	89
	Bibliographie	90
	Annexes.....	95

Figures

Figure 1 : Les différents paliers de traitement selon le GINA	14
Figure 2 : Phénotypes de l'asthme	16
Figure 3 : Traitements ciblés basés sur les phénotypes d'asthme sévère associés aux biomarqueurs.	18
Figure 4 : Anatomopathologie d'une bronche non traitée (A) et d'une bronche traitée par radiofréquence à 65°C (B).....	24
Figure 5 : Effet du traitement par thermoplastie bronchique chez un chien.	25
Figure 6 : Représentation schématisée des voies aériennes d'un patient atteint d'asthme sévère avant et après traitement par thermoplastie bronchique.....	26
Figure 7 : Dispositif Alair™	29
Figure 8 : Carte de l'arbre bronchique utilisée pour répertorier les activations durant les procédures de thermoplastie bronchique.....	31
Figure 9 : Taux d'exacerbations légères (A) et sévères (B) par sujet et par semaine	36
Figure 10 : Evaluation de l'asthme avant la thermoplastie et pendant le suivi.....	37
Figure 11 : Evaluation de l'asthme avant la thermoplastie et pendant le suivi.....	38
Figure 12 : Evolution de la qualité de vie	49
Figure 13 : Efficacité de la thermoplastie bronchique.....	50
Figure 14 : Recours aux soins pendant la période post-traitement (exacerbations sévères, visites non programmées chez le médecin, consultations aux urgences, hospitalisations).....	51
Figure 15 : Endoscope Fujifilm modèle standard avec vidéo utilisé pendant l'étude.....	64

Tableaux

Tableau 1 : Paramètres définissant le contrôle clinique de l’asthme selon la HAS.....	12
Tableau 2 : Paramètres définissant le contrôle clinique de l’asthme selon le GINA.....	12
Tableau 3 : Résumé des critères d'éligibilité pour la thermoplastie bronchique dans les études pivot.....	55
Tableau 4 : Comparatif des 3 différentes études pivots sur la thermoplastie bronchique	56
Tableau 5 : Caractéristiques initiales des 6 patients.....	77
Tableau 6 : Complications survenant dans la période de traitement.	78
Tableau 7 : Evolution du nombre d’exacerbations, de consultations aux urgences (SAU), d’hospitalisations en service conventionnel (HC), et d’hospitalisations en unité de soins intensifs de pneumologie (USIP)	78
Tableau 8 : Evolution des posologies de la corticothérapie et du score ACQ	79
Tableau 9 : Evolution de l'absentéisme	79
Tableau 10 : Evolution du VEMS et du DEP	79

Annexes

Annexe 1: ACQ-7: Asthma Control Questionnaire	95
Annexe 2 AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire	96

Liste des abréviations

ACQ	Asthma control questionnaire
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AQLQ	Asthma quality of life questionnaire
ATS	American thoracic society
BDCA	Bronchodilatateur de courte durée d'action
BDLA	Bronchodilatateur de longue durée d'action
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CSI	Corticostéroïdes inhalés
DEP	Débit expiratoire de pointe
ERS	European Respiratory society
GINA	Global Initiative For Asthma
HAS	Haute autorité de santé
IL	Interleukine
ITT	Intent to treat (en intention de traiter)
IMC	Indice de masse corporel
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Paquet-année
PP	Per protocole
RGO	Reflux gastro œsophagien
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde

1 Introduction

1.1 Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Cette maladie est définie par l'existence de symptômes respiratoires tels que des sifflements, un essoufflement, une oppression thoracique, et une toux, d'expression variable dans le temps et en intensité, associés à une limitation du flux d'air expiratoire.

1.2 Epidémiologie de l'asthme dans le monde

L'asthme représente dans le monde l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes (1^{ère} maladie chronique chez l'enfant). On recense environ 358 millions d'asthmatiques dans le monde en 2015. La fréquence de l'asthme augmente régulièrement depuis 20 ans. La mortalité reste importante et inquiétante (plus de 383 000 morts par an dans le monde en 2015) (1).

En France, la prévalence de l'asthme est de 6,7%, soit environ 4 millions d'asthmatiques, avec une prévalence cumulative (patients ayant présenté des symptômes d'asthme au moins une fois dans leur vie) estimée à 10,2% (2). On compte environ 1000 décès par an liés à l'asthme en France (3).

1.3 Description de l'asthme

L'asthme est caractérisé cliniquement par des épisodes récidivants de sifflements respiratoires, d'oppression thoracique, de toux, de dyspnée, et dans les cas les plus graves, de détresse respiratoire. Ces épisodes varient dans le temps et en intensité. Ils peuvent être déclenchés par l'effort, l'exposition à des allergènes ou à des irritants, ou par des infections respiratoires. Ces symptômes sont marqués par une obstruction bronchique, généralement réversible et pouvant céder spontanément ou grâce à des thérapeutiques.

L'asthme est généralement associé à une hyperréactivité bronchique, une inflammation chronique des voies aériennes et une contraction anormale des muscles lisses bronchiques. Ces caractéristiques persistent habituellement, même en cas d'absence de symptômes ou de fonction respiratoire normale.

L'obstruction bronchique est due à 3 phénomènes qui interviennent à des degrés divers en fonction du type de la crise et la sévérité de l'asthme : la bronchoconstriction, liée à la contraction des muscles lisses, l'œdème inflammatoire de la muqueuse bronchique, et l'hypersécrétion bronchique d'un mucus épais dans la lumière bronchique.

La paroi bronchique est constituée de 3 couches : l'endothélium, la membrane basale (constituée de protéoglycanes, collagène, élastine, fibronectine), et la couche musculaire lisse. Les bronches des patients asthmatiques, et tout particulièrement des patients asthmatiques sévères, présentent des altérations structurales regroupées sous le terme de «remodelage». Ce dernier est localisé au niveau des bronches segmentaires. Il est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, des anomalies de l'épithélium, associées à une hypersécrétion de mucus et à une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif. Une fibrose sous-épithéliale est également observée et se traduit par un épaississement de la membrane basale, un dépôt de protéines de la matrice extracellulaire et une accumulation de fibroblastes et de myofibroblastes (4). Ces atteintes sont responsables de l'épaississement de la paroi et d'une réduction du calibre bronchique pouvant ainsi participer à la chronicité, la sévérité des symptômes, et la permanence de l'obstruction bronchique. (5)

Le traitement dans l'asthme vise à éliminer les symptômes, normaliser la fonction respiratoire et réduire le risque d'exacerbations, une exacerbation étant un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique.

Les directives internationales recommandent une approche par palier de sévérité de l'asthme (*Global Initiative for Asthma* ou GINA). Le traitement de première intention est le traitement anti-inflammatoire par les corticoïdes. Une large proportion des patients sont cliniquement améliorés suite à la prise de traitement anti-inflammatoire. Cependant, entre 5 et 10% d'asthmatiques vont présenter une forme sévère persistante de la maladie. Ainsi, aux corticoïdes inhalés à doses croissantes sont associés les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action (BDLA) pour le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère. Et si ces traitements sont insuffisants, les anti-leucotriènes et les anticorps monoclonaux anti-IgE ou anti interleukines voire une corticothérapie orale quotidienne peuvent s'ajouter, afin de contrôler leurs symptômes.

1.4 Evaluation de l'asthme

L'évaluation clinique de l'asthme et sa prise en charge ont évolué au cours du temps. Des recommandations internationales ont été initiées en 1993, la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, née d'une collaboration entre le *US National Heart Lung and Blood Institute* et le *World Health Organisation*, afin de réduire la morbidité, et mieux gérer la maladie asthmatique. Ces recommandations sont révisées chaque année depuis 2002, et établissent le cadre nosologique des différents types d'asthme, le diagnostic, les différents traitements, la prise en charge et la prévention. En 2001, le GINA a initié la « journée mondiale de l'asthme », afin d'augmenter la prise de conscience du poids de l'asthme dans la population générale, et concentrer les activités locales et nationales pour éduquer les familles et les systèmes de soins professionnels sur des méthodes efficaces pour gérer et contrôler l'asthme (6).

Elles positionnent le contrôle de l'asthme comme l'élément central de la prise en charge des asthmatiques. Les concepts de contrôle et de sévérité sont utilisés pour formaliser la description de l'évolution de la maladie et adapter le traitement en fonction du niveau de contrôle.

1.4.1 Sévérité de l'asthme

La sévérité de l'asthme est évaluée rétrospectivement par rapport au niveau de pression thérapeutique nécessaire pour contrôler les symptômes et les exacerbations.

Elle peut être évaluée une fois que le patient a été mis sous un traitement permettant le contrôle de la maladie depuis plusieurs mois, et s'il est approprié, il peut être diminué à un niveau inférieur afin de trouver le niveau minimal efficace de contrôle. La sévérité de l'asthme n'est pas figée et peut donc changer au fil des mois ou des années.

Asthme léger : lorsque l'asthme est bien contrôlé avec des traitements de palier 1 ou 2 tels l'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) seuls, ou de faibles doses de corticostéroïdes inhalés (CSI), ou des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Asthme modéré : lorsque l'asthme est bien contrôlé avec des traitements de palier 3, une faible dose d'association de CSI/BDLA.

Asthme sévère : lorsque l'asthme requiert des traitements de palier 4 ou 5, soit des doses moyenne à fortes doses de l'association CSI/BDLA, associées à une corticothérapie orale ou

un traitement complémentaire (anticorps monoclonaux anti-IgE). L'asthme peut être contrôlé par ces traitements, ou peut rester non contrôlé (6).

1.4.2 Contrôle de l'asthme

Un asthme est bien contrôlé lorsque les symptômes sont réduits au minimum, qu'il s'agisse de symptômes diurnes ou nocturnes, la prise de bronchodilatateurs d'action rapide, des exacerbations, ou la limitation des activités quotidiennes.

Le contrôle de l'asthme est un objectif majeur dans la prise en charge de la maladie. En effet, selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (7), et le consensus GINA (6), le contrôle de l'asthme se définit comme une appréciation de l'activité de la maladie sur une période de quelques semaines et doit être évalué à chaque consultation de suivi. Il est recommandé de centrer le suivi des patients asthmatiques sur cette notion de contrôle de l'asthme plutôt que sur la sévérité.

Les sociétés savantes et les agences sanitaires ont défini une échelle des critères de contrôle à 3 stades : contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé pour le GINA (**Tableau 1**) (6), et optimal, acceptable ou inacceptable pour la Haute autorité de santé (HAS) (**Tableau 2**) (7) :

- Le contrôle inacceptable est défini par la non-satisfaction d'un ou plusieurs critères de contrôle ; il nécessite une adaptation de la prise en charge

- Le contrôle acceptable est le minimum à rechercher chez tous les patients ; il est atteint lorsque tous les critères du tableau 1 sont satisfaits.

- Le contrôle optimal correspond soit à l'absence de tous les critères de contrôle, soit à l'obtention, toujours dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis pour le patient entre le degré de contrôle, l'acceptation du traitement, et la survenue éventuelle d'effets secondaires.

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (une semaine à 3 mois)
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légère, peu fréquentes
Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
Utilisation de bêta-2-mimétiques d'action rapide	<4 doses/semaine
VEMS ou DEP	> 85% de la meilleure valeur personnelle
Variation nycthémérale du DEP (optionnel)	< 15%

Tableau 1 : Paramètres définissant le contrôle clinique de l'asthme selon la HAS

Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il eu :			Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes diurnes > 2/semaine ?	Oui	Non	Aucun	1 ou 2	3 ou 4
Au moins 1 réveil nocturne dû à son asthme ?	Oui	Non			
Besoin de prendre un traitement symptomatique > 2/ semaine ?	Oui	Non			
Limitation de ses activités en raison de son asthme ?	Oui	Non			

Tableau 2 : Paramètres définissant le contrôle clinique de l'asthme selon le GINA

Il existe également d'autres scores validés d'évaluation de l'asthme, utilisés dans la pratique courante, notamment le score ACQ (Asthma Control Questionnaire), un auto-questionnaire publié en 1999 par E. Juniper et *al.* (8). Le patient répond à 6 questions contenant chacune 7 items (entre 0, bien contrôlé, et 6, extrêmement mal contrôlée) concernant son asthme, l'évaluation se fait sur les 7 derniers jours, la 7^{ème} question concernant le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) du patient réalisé le jour de la consultation. Le score total

est ensuite calculé selon la moyenne des scores des 7 items. Pour toute valeur $\geq 1,5$, l'asthme du patient est considéré comme « mal contrôlé » (9). (**Annexe 1**)

Il existe de plus des scores développés afin d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'asthme comme le score AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) élaboré en 1993 par E. Juniper et *al.* (10). Il comporte 32 items, porte sur les 4 dernières semaines, et est intéressant dans le suivi de la qualité de vie des patients asthmatiques. Une variation de ce score de 0,5 point de ce score peut être considérée comme significative (**Annexe 2**).

1.4.3 Stratégie de prise en charge du patient asthmatique

Dans le souci d'insister sur l'obtention du contrôle de l'asthme, et dans un but de simplification, la prise en charge médicale de l'asthme adopte une approche progressive en cinq niveaux successifs de traitements nécessaires pour obtenir le contrôle.

Les traitements comprennent les bronchodilatateurs de courte durée d'action, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, les CSI de faibles à fortes doses, les BDLA, jusqu'à la corticothérapie orale, voire les traitements par anticorps monoclonaux (anti-IgE). (**Figure 1**)

Tous ceux-ci sont ajustés dans le but d'atteindre un contrôle de la maladie, avec une réduction maximale des symptômes, une diminution du nombre d'exacerbations, et de les minimiser, tout en limitant le plus possible les effets secondaires des médicaments.

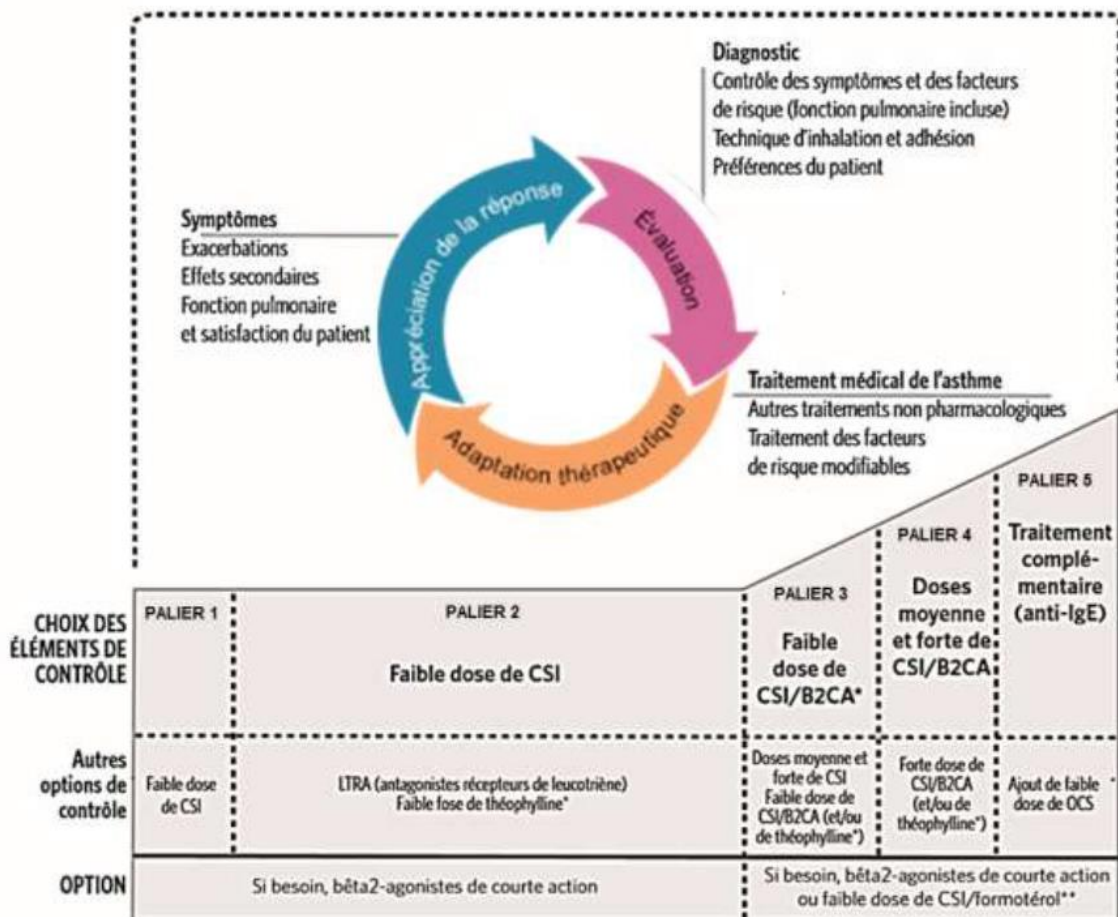


Figure 1 : Les différents paliers de traitement selon le GINA (6)

1.5 Les phénotypes d'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène avec différents processus sous-jacents. Des groupes de patients ont pu être mis en évidence à travers différentes études rassemblant des données démographiques, cliniques ou physiopathologiques, définissant ainsi différents phénotypes (11).

1.5.1 Du phénotype clinique...

Des chercheurs du *Severe Asthma Research Program* aux Etats-Unis ont identifié cinq phénotypes distincts d'une analyse en groupe. Les phénotypes 1 et 2 rassemblent la plupart des jeunes (âge moyen de 27 ans), plutôt de sexe féminin, atteints d'un asthme allergique

d'apparition précoce avec une fonction respiratoire normale, ou des anomalies fonctionnelles respiratoires totalement réversibles après un traitement bronchodilatateur. En revanche, le phénotype 3 comprenait des femmes plus âgées (âge moyen de 50 ans, entre 34 et 68 ans), obèses (IMC moyen 33 kg/m²), atteintes d'asthme non allergique d'apparition tardive. Les patients des phénotypes 4 et 5 avaient une évolution de la maladie plus longue que les autres groupes et une atteinte plus sévère de leur fonction respiratoire à l'état de base. Ceux du phénotype 4 avaient tendance à quasiment normaliser leur fonction respiratoire après un traitement bronchodilatateur, tandis que ceux du phénotype 5 n'y parvenaient pas (trouble ventilatoire obstructif fixé) (12).

Un autre groupe de travail au Royaume-Uni a travaillé sur une analyse similaire, mais en incluant l'analyse des cellules dans des prélèvements de crachats, notamment, les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles (13).

Les phénotypes les plus communs sont donc (**Figure 2**) :

- l'asthme à l'effort : déclenché par l'exercice physique, les patients ne sont pas symptomatiques en dehors de ces épisodes.

- l'asthme allergique : il est le plus fréquent. Il débute généralement dans l'enfance et est associé à des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques. L'examen des crachats induits révèle une inflammation bronchique à polynucléaires éosinophiles. Les patients répondent habituellement au traitement par corticoïdes inhalés.

- l'asthme induit par l'aspirine

- l'asthme non allergique : le patient ne présente pas de terrain allergique particulier, l'examen des crachats peut retrouver des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles, ou être pauvre en cellules inflammatoires (paucigranulocytaire)

- l'asthme de début tardif : le plus souvent chez des femmes sans antécédent allergique. Les symptômes apparaissent pour la première fois à l'âge adulte. Ils nécessitent souvent des doses élevées de corticoïdes inhalés, et peuvent parfois s'avérer corticodépendants au long cours.

- l'asthme avec trouble ventilatoire fixé : des patients ayant un asthme évoluant depuis longtemps peuvent développer un trouble ventilatoire obstructif, d'autant plus en cas d'association avec un tabagisme.

- L'asthme associé à l'obésité : des patients obèses (IMC > 30 kg/m²) présentant d'importants symptômes d'asthme associé à une légère inflammation à éosinophiles.

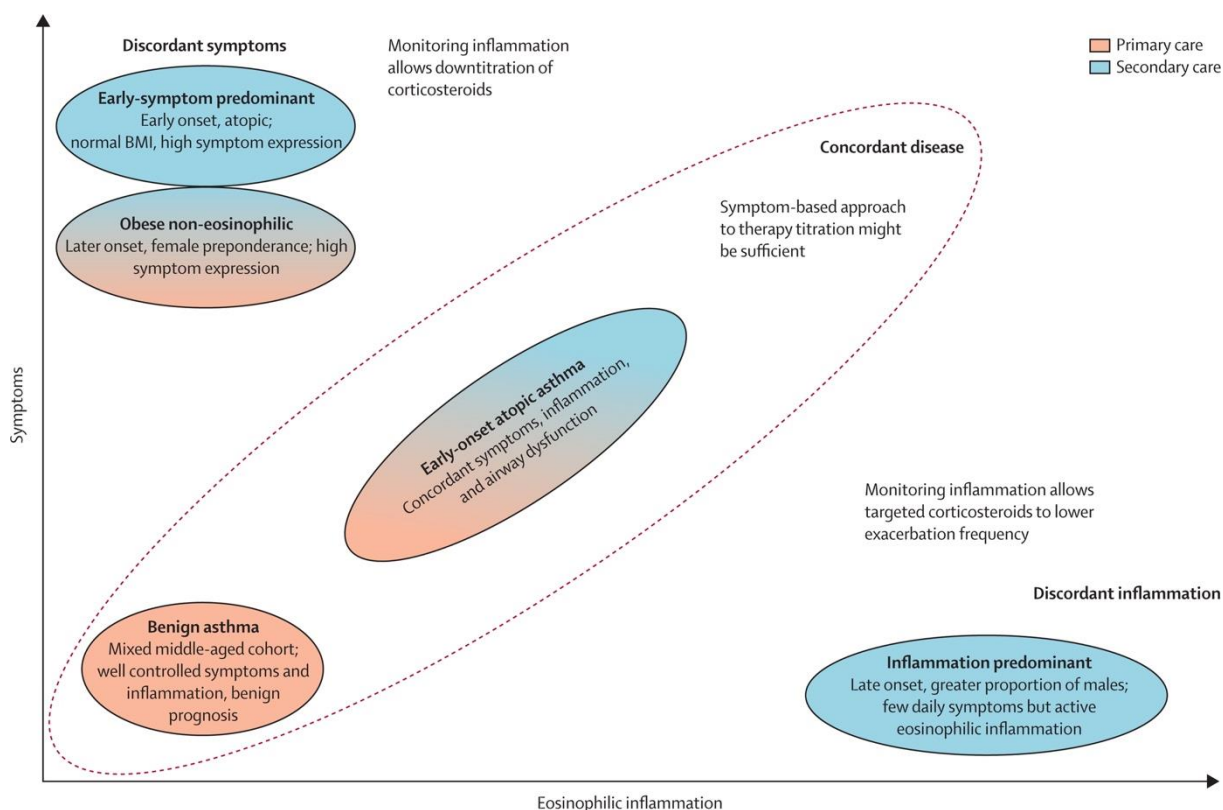


Figure 2 : Phénotypes de l'asthme (13)

Cependant, il n'avait pas été démontré de forte association entre ces modèles cliniques et la réponse aux traitements (14).

1.5.2 ...Au phénotype moléculaire

Au cours de la dernière décennie, des études ont permis de mettre en évidence des endotypes, ou phénotypes moléculaires. Il a ainsi pu être mis en évidence deux profils sur des bases moléculaires : un profil inflammatoire type Th2, et un profil non inflammatoire, non Th2.

En 2009, Woodruff et *al* ont commencé à identifier des « phénotypes moléculaires » de l'asthme. En utilisant une approche nouvelle de « signature génique », ils ont évalué les profils d'expression génique sur des brossages de l'épithélium des voies aériennes de patients asthmatiques et de sujets sains pour mettre en évidence la présence de gènes stimulés par l'IL-13 dans des cultures de cellules épithéliales. Dans le groupe de patients asthmatiques légers, non traités par corticoïdes, un sous-groupe de patients était identifié avec une haute expression de trois marqueurs de gènes pour l'IL-13, alors que l'autre moitié n'avait pas cette signature IL-13/Th2, similaires au groupe de sujets sains. La présence d'une signature Th2 était associée à une augmentation de l'inflammation à éosinophiles, l'expression de cytokines

Th2 (IL-13, IL-4, IL-5), une allergie et un épaississement de la membrane épithéliale comparée aux sujets ne présentant pas une signature Th2. La présence d'une signature Th2 était associée à une bonne réponse à de faibles doses de corticothérapie (inhalisée ou orale), alors que l'absence de cette signature était associée à une réponse moindre, voire inexistante (15). Cette réponse spécifique aux corticoïdes chez les patients Th2 corrobore les données des précédentes études qui avaient montré l'utilité d'utiliser l'inflammation à éosinophiles pour identifier un groupe répondeur aux corticoïdes (16).

De nouveaux traitements biologiques ont été développés et permettent de cibler de manière spécifique ces cytokines inflammatoires. Cependant, ces traitements semblent viser uniquement les patients avec des endotypes spécifiques, notamment avec un profil inflammatoire Th2. Pour les patients non Th2, qui représentent un important sous groupe dans l'asthme sévère, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique hormis les corticoïdes et les bronchodilatateurs.

Une meilleure connaissance des phénotypes de l'asthme a permis d'identifier de nouvelles approches permettant de développer de nouvelles pistes thérapeutiques pour la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé.

Ces approches incluent ainsi (17) (**figure 3**):

- l'optimisation de la bronchodilatation ;
- la réduction des cellules inflammatoires des voies aériennes et/ou leur activité ;
- le ciblage des médiateurs spécifiques des voies aériennes ;
- la réduction des muscles lisses des voies aériennes.

Aucune de ces approches n'a encore révolutionné le traitement de l'asthme sévère réfractaire, mais certaines sont prometteuses, au moins pour certains patients.

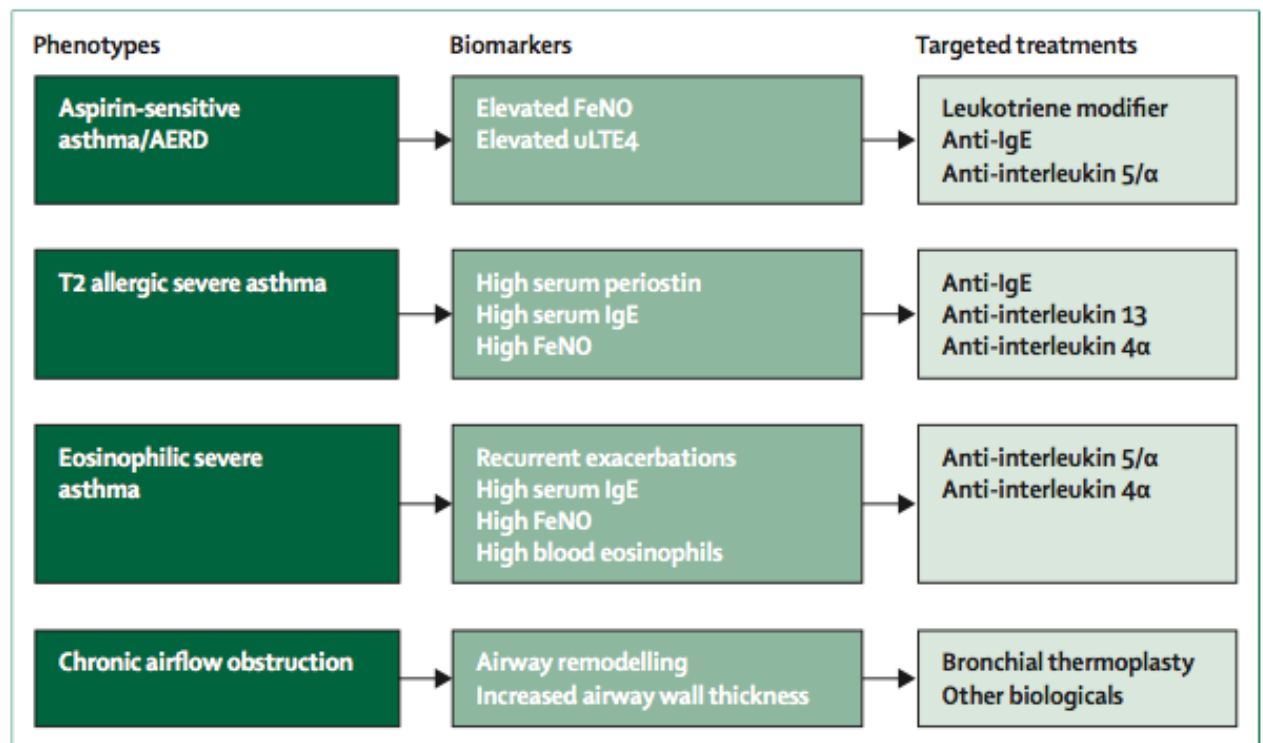


Figure 3 : Traitements ciblés basés sur les phénotypes d’asthme sévère associés aux biomarqueurs.

1.6 Asthme sévère :

Selon le rapport de 2006 sur l’asthme en France, parmi les asthmatiques totalement non contrôlés, 24 % n’ont pas de traitement de fond (cette proportion atteint 58 % chez les asthmatiques partiellement contrôlés). De plus, plus d’un patient sur deux a un traitement de fond insuffisant au regard de l’intensité des symptômes ou du niveau de contrôle (39 % sont en palier 2 et 14,5 % en palier 3). Enfin, malgré un palier de traitement maximal ou presque, 22% des patients restent totalement non contrôlés, témoignant d’un asthme sévère ne répondant pas suffisamment aux médicaments (2).

L’asthme ne peut être guéri, mais des dispositions peuvent être prises afin de contrôler la maladie et d’améliorer la qualité de vie. Un partenariat solide entre le patient et son médecin est primordial. La prise en charge de l’asthme sévère s’inscrit dans la durée, et un suivi dans un centre de référence est requis.

La démarche systématique à mettre en œuvre devant un asthme sévère difficile à contrôler comporte plusieurs étapes (18)(19) :

- s'agit-il d'un asthme ?
- quel est le phénotype de cet asthme ?
- s'agit-il d'une forme particulière d'asthme ?
- les comorbidités ont-elles été prises en compte ?
- les facteurs déclenchants sont-ils contrôlés ?
- qu'en est-il de l'observance ?
- le traitement est-il adapté ?

1.6.1 Recherche d'un diagnostic différentiel

La consultation initiale reprend toute l'histoire de la maladie asthmatique, en approchant la sévérité et le contrôle récent. Il est ainsi important d'affirmer le diagnostic d'asthme et d'exclure les diagnostics différentiels, mais également de rechercher une pathologie nouvelle à expression respiratoire chez un asthmatique connu.

Chez un patient tabagique (environ 30% des asthmatiques), le premier diagnostic différentiel à évoquer est la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Faire la part entre ces 2 maladies qui peuvent être intriquées formant le syndrome de chevauchement asthme-BPCO ou *Overlap-syndrome* (20), peut s'avérer difficile. La réversibilité de l'obstruction bronchique sous l'action des BDCA permet d'affirmer l'existence de l'asthme lorsqu'il existe une amélioration du VEMS d'au moins 12 % et 200 mL après inhalation de 400 µg de salbutamol. L'absence de réversibilité aux bronchodilatateurs d'action rapide, la présence d'emphysème, l'augmentation de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel, la diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone, l'altération de l'hématose avec une hypoxémie de repos, et une normo ou hypercapnie en l'absence de dyspnée constituent des arguments en faveur du diagnostic de BPCO.

Des manifestations d'anxiété, lors des épisodes de dyspnée aiguë avec sensation d'asphyxie peuvent prendre la forme de manifestations respiratoires, telles la dysfonction des cordes vocales et le syndrome d'hyperventilation et viennent donc émailler l'histoire naturelle de la maladie asthmatique.

Chez le sujet âgé, la découverte d'un asthme doit faire rechercher de manière privilégiée un diagnostic différentiel, et notamment l'insuffisance cardiaque. Celle-ci peut en effet se

présenter avec des symptômes très similaires (caractère paroxystique, dyspnée sifflante, sibilants auscultatoires).

Une tumeur bronchopulmonaire doit également être éliminée. Une tumeur obstruant des bronches de gros calibre peut induire un syndrome obstructif.

Lorsque la toux est au premier plan, et notamment si elle est productive, les dilatations des bronches doivent être évoquées, ce qui doit conduire à la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique. Il peut alors exister un syndrome obstructif non réversible. Les exacerbations sont alors volontiers infectieuses.

La polychondrite atrophiante est une maladie rare consécutive à la dégénérescence des cartilages, notamment bronchiques. Les manifestations de bronchospasme sont révélées surtout à l'effort, et l'expiration forcée induit un syndrome obstructif dynamique non réversible.

1.6.2 Est-ce une forme rare ?

On retiendra ici la recherche de pathologies telles que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), la maladie de Churg et Strauss, ou la pneumopathie chronique à éosinophiles.

1.6.3 Recherche et traitement des comorbidités

La rhinite allergique multiplie par trois le risque d'asthme (21), et doit être systématiquement recherchée chez un asthmatique allergique. Elle constitue un facteur de mauvais contrôle de l'asthme, et ce quel que soit le niveau de sévérité de l'asthme (22).

Si la rhinite allergique est l'apanage de l'asthme atopique, la polypose nasosinusienne est très fréquemment associée à l'asthme non atopique, qu'elle peut dans certains cas précéder. La polypose nasosinusienne doit être systématiquement recherchée surtout si l'asthme s'est déclaré tardivement (en règle générale autour de la quarantaine), ou s'il existe également une intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le cadre d'une maladie de Fernand Widal (triade composée d'un asthme non allergique, d'une intolérance à l'aspirine se manifestant par une crise d'asthme à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et une polypose nasosinusienne).

Le reflux gastro œsophagien (RGO) est souvent évoqué comme facteur de sévérité de l'asthme. Sa prévalence est de 60% chez les patients asthmatiques, contre 38% chez les patients non asthmatiques (23). Le mécanisme du RGO chez l'asthmatique n'est pas bien

élucidé : micro-inhalations acides, réflexe vasovagal et RGO secondaire à la toux qu'il entraîne, sont probablement plus ou moins intriqués. Celui-ci doit être recherché et traité.

1.6.4 Evaluation du contrôle environnemental

Dans le cadre de l'asthme allergique, il convient de rechercher les différentes expositions à des allergènes afin d'en prescrire l'éviction. Celle-ci est souvent difficile à obtenir lorsqu'il s'agit d'un animal de compagnie. L'éviction des acariens et des moisissures est également difficile et doit être appuyée par les conseils donnés par un conseiller médical en environnement intérieur (24).

Lors que l'asthme est difficile à équilibrer, il est important de rechercher un asthme professionnel. La lutte contre les facteurs environnementaux allergisants, irritants, polluants semble indispensable, notamment le tabagisme, actif ou passif.

1.6.5 L'observance thérapeutique

C'est la question centrale de toutes les pathologies chroniques. La limitation majeure de l'observance dans l'asthme semble être la grande réversibilité de la maladie avec disparition de tout symptôme chez un patient correctement traité. Il se peut qu'un certain degré de gêne respiratoire conduise à un meilleur comportement vis à vis de la prise des traitements afin de prévenir la survenue d'exacerbations voire de crises graves.

L'évaluation de l'observance thérapeutique passe par l'examen clinique, et la connaissance des médicaments (leur nom, leur rôle, leur utilisation). Il est de plus nécessaire que le traitement soit perçu comme efficace. Lorsque ce n'est pas le cas, un changement de molécule ou de dispositif d'inhalation est nécessaire. Associer le patient au choix du traitement est important et améliore l'observance (25). Le concept d'autogestion est bénéfique lorsque le patient peut agir lui-même sur ses traitements avec la mise en place d'un plan d'action personnalisé (26).

L'intervention de professionnels de santé autres que le médecin généraliste ou le pneumologue dans une démarche d'éducation thérapeutique faisant intervenir des infirmiers, des pharmaciens, et/ou des ingénieurs d'éducation utilisant des outils éducatifs spécifiques autour des séances individuelles ou collectives est également recommandée.

1.6.6 Traitement médicamenteux :

A l'issue de cette démarche, une fois la mauvaise observance et la mauvaise technique d'inhalation éliminées, une modification du traitement de fond doit être envisagée si l'asthme reste malgré tout mal contrôlé,

Dans l'asthme persistant sévère (palier 4 ou 5 du GINA), le traitement de première intention associe un CSI à fortes doses ($> 1000\mu\text{g}$ par jour de bécloметasone) à un BDLA. Si malgré tout, l'asthme reste mal contrôlé, il est classiquement ajouté une corticothérapie orale en cure courtes ou continues. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est une alternative à la corticothérapie orale pour le traitement de l'asthme sévère lorsque celui-ci est d'origine allergique.

Le but du traitement de l'asthme est d'obtenir un contrôle de la maladie avec le moins de médicaments nécessaires. La diminution du traitement par palier peut être envisagée si les symptômes sont contrôlés pendant 3 mois. Les patients qui n'atteignent pas un niveau de contrôle acceptable malgré un traitement maximal et optimisé peuvent être considérés comme ayant un asthme sévère non contrôlé (18,27).

Actuellement, chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé, d'origine non allergique, le traitement par corticostéroïdes oraux constitue la seule option complémentaire efficace et la 1^{ère} ligne de traitement additionnel pour ces patients. Cependant, un traitement prolongé par corticostéroïdes par voie orale (CSO) est associé à de nombreux effets indésirables dose-dépendants tels que l'ostéoporose, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les cataractes, ou les glaucomes (28,29).

La thermoplastie bronchique peut constituer un traitement supplémentaire pouvant être proposé à ce niveau-là dans l'arsenal thérapeutique.

1.7 La thermoplastie bronchique

1.7.1 Présentation

La thermoplastie bronchique est une technique non pharmacologique récente ciblant de manière spécifique les muscles lisses bronchiques dans le traitement de l'asthme. Elle délivre

par radiofréquence au niveau des parois bronchiques une énergie thermique de 65°C qui coagule le tissu bronchique et réduit la quantité de muscle lisse au niveau des parois des voies aériennes.

Les thérapeutiques par radiofréquence sont largement utilisées dans de nombreuses technologies médicales comme la diathermie chirurgicale (bistouris électriques) ou le traitement des troubles de conduction cardiaque. La radiofréquence à haute énergie est utilisée dans le poumon comme traitement ablatif du cancer. La thermoplastie bronchique à faible énergie n'avait pas été utilisée chez l'homme jusqu'aux travaux pionniers de Miller, Cox *et al.* menés chez des patients atteints de cancer pulmonaire où la procédure a été appliquée dans le lobe qui allait être retiré (30).

1.7.2 Mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes d'action, seuls ou associés, peuvent expliquer les effets de cette thérapeutique endobronchique chez les asthmatiques sévères, bien qu'à ce jour aucun n'ait été formellement identifié.

Diminution de la masse de muscle lisse :

Le premier mécanisme, le mieux documenté, cible le muscle lisse. On observe ainsi grâce à la thermoplastie bronchique une diminution de la masse musculaire lisse.

Dans l'asthme, il existe un remodelage des voies aériennes qui se traduit par une augmentation de la masse du muscle lisse (31), particulièrement dans les cas d'asthme sévère (32). Des études ont prouvé que l'augmentation de cette masse musculaire lisse bronchique contribue à aggraver la fonction respiratoire, du fait de son rôle dans l'hyperréactivité bronchique et de l'installation d'un trouble ventilatoire obstructif fixé (5,31). Il existe donc à la fois des anomalies de structure et de fonction (hypertrophie, hyperplasie, anomalies de relaxation et de contractilité) (**Figure 4**).

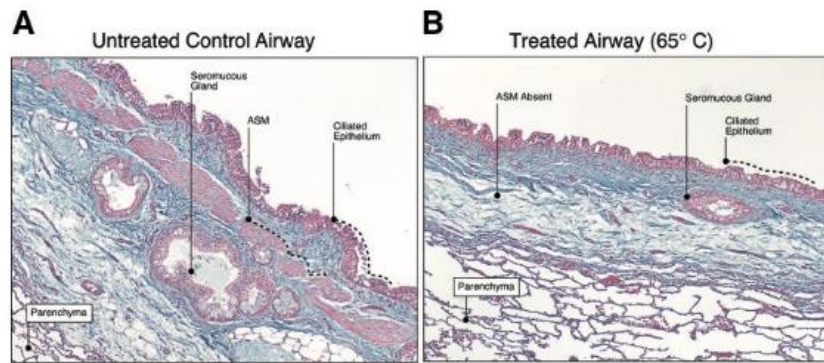


Figure 4 :Anatomopathologie d’une bronche non traitée (A) et d’une bronche traitée par radiofréquence à 65°C (B).
Le muscle lisse bronchique non traité est normal tandis que celui-ci est absent après traitement par radiofréquence. Le parenchyme, l’épithélium et les glandes muqueuses après traitement sont normaux (33).

La thermoplastie bronchique a été tout d’abord réalisée chez le chien, n’entraînant aucun effet indésirable (33) (**Figure 5**). Une diminution de la masse musculaire lisse entraînait une diminution de la réponse à la méthacholine, donc de l’hyperréactivité bronchique pendant au moins 3 ans, ainsi qu’une augmentation du diamètre des voies aériennes, constatée par la tomographie (33–35).



Figure 5 : Effet du traitement par thermoplastie bronchique chez un chien.

La bronche de droite n'a pas été traitée par thermoplastie bronchique, et on observe une bronchoconstriction après administration locale de méthacholine. En revanche, dans le cas de la bronche de gauche, traitée par thermoplastie, on n'observe pas de bronchoconstriction après la même administration locale de méthacholine (36).

Chez l'homme, dans les travaux de Miller, Cox *et al*, la thermoplastie était réalisée chez des patients non asthmatiques qui allaient subir une lobectomie dans un contexte de cancer pulmonaire. Elle était bien tolérée, il n'y avait pas d'effet indésirable clinique en phase aiguë ni sur la période de suivi de 20 jours, sans consultation pour des symptômes respiratoires. Les sites traités montraient une légère inflammation associée à un œdème de la muqueuse dans les 2 semaines suivant la procédure. A la fin des 3 semaines, il n'y avait pas d'atteinte macroscopique visible en endoscopie et, sur le plan histologique, on constatait une diminution de l'épaisseur de la paroi bronchique, l'étendue des conséquences du traitement étant limitée à la paroi bronchique, et à la région péribronchique immédiate (30).

Dans des études plus récentes, plusieurs groupes ont montré une réduction de l'épaisseur du muscle lisse d'au moins 60% après traitement par thermoplastie bronchique chez des patients asthmatiques en réalisant des biopsies bronchiques systématiques (37–39). Cette réduction de la masse musculaire lisse se produisait quelques semaines après le traitement. On observait également un effet sur les bronches adjacentes qui n'avaient pas été traitées, notamment dans le cas du lobe moyen, dans le travail de Pretolani *et al* qui constataient chez environ 70% des patients non traités au niveau du lobe moyen une réduction de la masse musculaire lisse

malgré tout importante, suggérant une diffusion de la chaleur dégagée au cours des séances de thermoplastie au delà du territoire traité (39). En 2017, Pretolani et *al* ont voulu déterminer quelles altérations dans les structures bronchiques étaient associées à ce bénéfice clinique en analysant des biopsies bronchiques systématiques effectuées en pré-thérapeutique, à 3 et à 12 mois. Cette équipe a retrouvé une diminution de l'épaisseur du muscle bronchique à 3 mois de la thermoplastie, corrélée statistiquement à l'amélioration du contrôle de l'asthme (40).

Diverses fonctions du muscle lisse des voies aériennes ont été identifiées. Ainsi, celui-ci peut jouer un rôle dans plusieurs processus normaux des voies respiratoires, y compris la régulation du tonus bronchomoteur, l'immunomodulation et le dépôt de la matrice extracellulaire. Certains auteurs prétendent aussi que le muscle est une structure résiduelle sans réelle fonction bénéfique (41) (**Figure 6**).



© 2011 Boston Scientific or its affiliates. all rights reserved.

Figure 6 : Représentation schématique des voies aériennes d'un patient atteint d'asthme sévère avant et après traitement par thermoplastie bronchique.

Effet sur les propriétés contractiles du muscle lisse :

Le deuxième mécanisme d'action possible pourrait être un effet direct sur les propriétés contractiles du muscle lisse ou sur la rigidité de la paroi bronchique (33). Une étude récente a analysé les effets de l'application de différentes températures sur la contraction in vitro d'un muscle lisse bronchique de bœuf et suggère que celle-ci pourrait altérer les propriétés contractiles de la cellule musculaire. Les interactions actine-myosine étaient très sensibles à la température, et en cas de température supérieure à 55°C, celles-ci étaient rompues, entraînant

une inactivation de la cellule musculaire lisse bronchique sans qu'il puisse être mis en évidence de signe histologique de nécrose ou d'apoptose (42). Il n'y a cependant pas eu d'application *in vivo* de cette expérience et il reste à établir si ces phénomènes aigus observés *in vitro* peuvent persister sur le long terme et être à l'origine d'une diminution de la contractilité des voies aériennes voire être transposables chez l'homme.

Effet sur les médiateurs inflammatoires :

Un autre mécanisme possible serait une diminution de la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires par les cellules du muscle lisse bronchique ou des altérations de l'épithélium des voies aériennes, des terminaisons nerveuses ou de la fonction des cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique (5). L'équipe de Denner et *al* a étudié l'épaisseur musculaire de la paroi bronchique par l'analyse de biopsies bronchiques systématiques, en montrant ainsi une diminution de son épaisseur après traitement par thermoplastie, mais ils ont également étudié l'inflammation locale par l'étude du lavage broncho-alvéolaire (LBA) réalisé dans les bronches qui ont été traitées par la thermoplastie (37). Une constatation intéressante était des variations des taux de cytokines impliquées dans l'inflammation bronchique chez l'asthmatique. L'une d'entre elle est le TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1), qui joue un rôle dans la physiopathogénie de l'asthme sévère. Elle est produite par plusieurs cellules dont les cellules épithéliales, les éosinophiles, les macrophages, les fibroblastes et les lymphocytes T helper, et est impliquée dans la transformation épithéliale, la fibrose sous épithéliale, le remodelage du muscle lisse, des changements microvasculaires, la production de mucus et l'activation ou désactivation de cytokines inflammatoires (43). L'expression de TGF β 1 est nettement marquée dans les bronches de patients asthmatiques, et de plus augmentée par les cellules inflammatoires (44). La franche diminution de la concentration de TGF β 1 suggère son potentiel pour diminuer l'inflammation et la fibrose dans les premières semaines après la thermoplastie bronchique. Il était également noté une diminution de la chimiokine (motif C-C) ligand 5 et du taux d'éosinophiles dans le LBA. Il n'y avait en revanche pas de variation des concentrations de cytokines clés dans l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

Effets sur le système nerveux et les cellules neuro-endocrines:

Le système nerveux parasympathique est une voie contrôlant le tonus bronchique. La stimulation du réseau cholinergique entraîne une bronchoconstriction, une sécrétion de

mucus, et une vasodilatation bronchique (45). En 2015, Bergqvist *et al* suggèrent que la réduction de la masse musculaire est aussi associée à une réduction des récepteurs des cellules nerveuses (46). Cette observation est par la suite confirmée par Pretolani *et al.* en 2017 (40) lors de biopsies bronchiques réalisées 3 mois après la thermoplastie, maintenue sur des prélèvements à 12 mois du traitement, par rapport à des biopsies effectuées avant tout traitement. Enfin, Pretolani *et al* ont retrouvé dans cette même étude une diminution des cellules neuro-endocrines d'au moins 95%, 3 mois après le traitement. Celle-ci était corrélée à une amélioration clinique de l'asthme. Le rôle de ces cellules dans la physiopathologie de l'asthme n'est pas clairement démontré. Ces cellules contribuent à la croissance des poumons chez le fœtus, leur différenciation à travers une sécrétion paracrine d'amines bioactives, de neuropeptides, et des facteurs de croissance. Leur fonction comme chémorécepteur intra-pulmonaire d'hypoxie contribue au contrôle du tonus des bronches (47,48).

Effets à court terme :

De par l'utilisation de l'imagerie (scanner thoracique) systématique, le lendemain de la procédure de thermoplastie, Debray *et al* ont mis en évidence des anomalies radiologiques dans tous les lobes traités (49). On retrouvait notamment des condensations péri-bronchiques, et des opacités en verre dépoli sans symptôme ou signe d'infection. Dans 32% des cas, le lobe adjacent était également impliqué. Des effusions pleurales ou des épaississements scissuraux étaient également observés dans 68% et 39% des cas, respectivement. Toutes ces modifications survenaient alors que les patients recevaient une corticothérapie orale de 50 mg/jour 3 jours auparavant. Ces anomalies rentraient quasi systématiquement dans l'ordre un mois après la procédure. En ce qui concerne les mécanismes à la base de leurs observations, Debray *et al* n'ont rapporté aucune analyse histologique et ont postulé que ces modifications reflètent l'inflammation alvéolaire et l'œdème induit par la chaleur de radiofréquence atteignant les petites voies aériennes et le parenchyme.

Chez le chien, l'analyse 1 semaine après la thermoplastie bronchique montrait un épaississement des parois bronchiques au scanner et sur l'histologie des voies aériennes traitées, pouvant suggérer être la conséquence de l'œdème au niveau de la zone traitée (33). En revanche, aucun œdème parenchymateux ni anomalies radiologiques significatives n'avaient été observées chez le chien tué à 6, 12, et 157 semaines après la thermoplastie.

Dans la première étude chez l'humain de Miller, Cox *et al* (30), les analyses effectuées sur les pièces de lobectomie 1 à 3 semaines après la BT retrouvaient des zones de nécrose au niveau des canaux glandulaires et des glandes, des thromboses dans les vaisseaux périchondriques,

des nécroses de cartilage, des aspects de pneumonie en péribronchique, caractérisées par une accumulation de cellules inflammatoires, à prédominance lymphocytaires dans les espaces interstitiels.

1.7.3 Description du matériel :

Le système Alair™ de thermoplastie bronchique comprend un cathéter, un générateur de radiofréquence et sa pédale. (Figure 7)



Figure 7 : Dispositif Alair™

1.7.4 Réalisation de la procédure.

Les patients sont évalués avant et le jour de la procédure afin de constater la stabilité de la maladie asthmatique. Ils reçoivent 50 mg/j de prednisone 3 jours avant, et le jour de la procédure, associé à un aérosol de salbutamol. Si le VEMS est abaissé de plus de 15% par rapport à la valeur habituelle du patient, ou s'il existe des arguments en faveur d'une exacerbation ou d'une infection la procédure est reportée.

Réalisée sous sédation consciente ou anesthésie générale, associée à une anesthésie locale par lidocaïne, la thermoplastie bronchique est effectuée par voie endoscopique, par des endoscopistes expérimentés. L'introduction du bronchoscope se fait par la bouche, puis le cathéter est ensuite introduit via le bronchoscope dans les bronches de gros et moyen calibre, dont le diamètre est compris entre 3 et 10 mm. Son extrémité distale est déployée et sont libérées manuellement quatre électrodes qui entrent en contact avec la paroi bronchique. Une énergie par radiofréquence est émise par le générateur que l'endoscopiste enclenche, et

chauffe la paroi bronchique à 65°C pendant 10 secondes. L'opérateur avance alors de 5mm et répète l'opération afin de traiter une nouvelle zone. L'activation du cathéter ne produit pas d'effet macroscopique sur la muqueuse bronchique, hormis un discret blanchiment de la muqueuse au contact, ce qui rend difficile l'identification des bronches traitées. Les sites traités sont donc méticuleusement reportés sur une carte d'arbre bronchique, avec le nombre d'activations (**Figure 8**).

Chaque procédure, correspondant à un tiers du poumon comprend de 30 à 70 activations, dépendant du lobe, et de la taille des patients, et dure de 30 à 45 minutes. L'efficacité du traitement est dépendante de la minutie de la procédure.

Un traitement complet par thermoplastie bronchique nécessite 3 séances de bronchoscopie, chacune d'entre elle séparée de 3 semaines. Le lobe inférieur droit (1^{ère} séance), et le lobe inférieur gauche (2^{ème} séance) sont traités séparément afin de minimiser les symptômes respiratoires, et les 2 lobes supérieurs (3^{ème} séance) sont traités dans le même temps. Le lobe moyen n'est pas traité.

Après chaque procédure, les patients sont surveillés pendant 24 heures en service de pneumologie, et reçoivent 50 mg/j de prednisone les 2 jours suivants de manière à limiter le risque d'aggravation transitoire des symptômes respiratoires, maximum pendant les 24 heures suivant la procédure et se résolvant en 7 jours en moyenne grâce aux traitements standards (50–52).

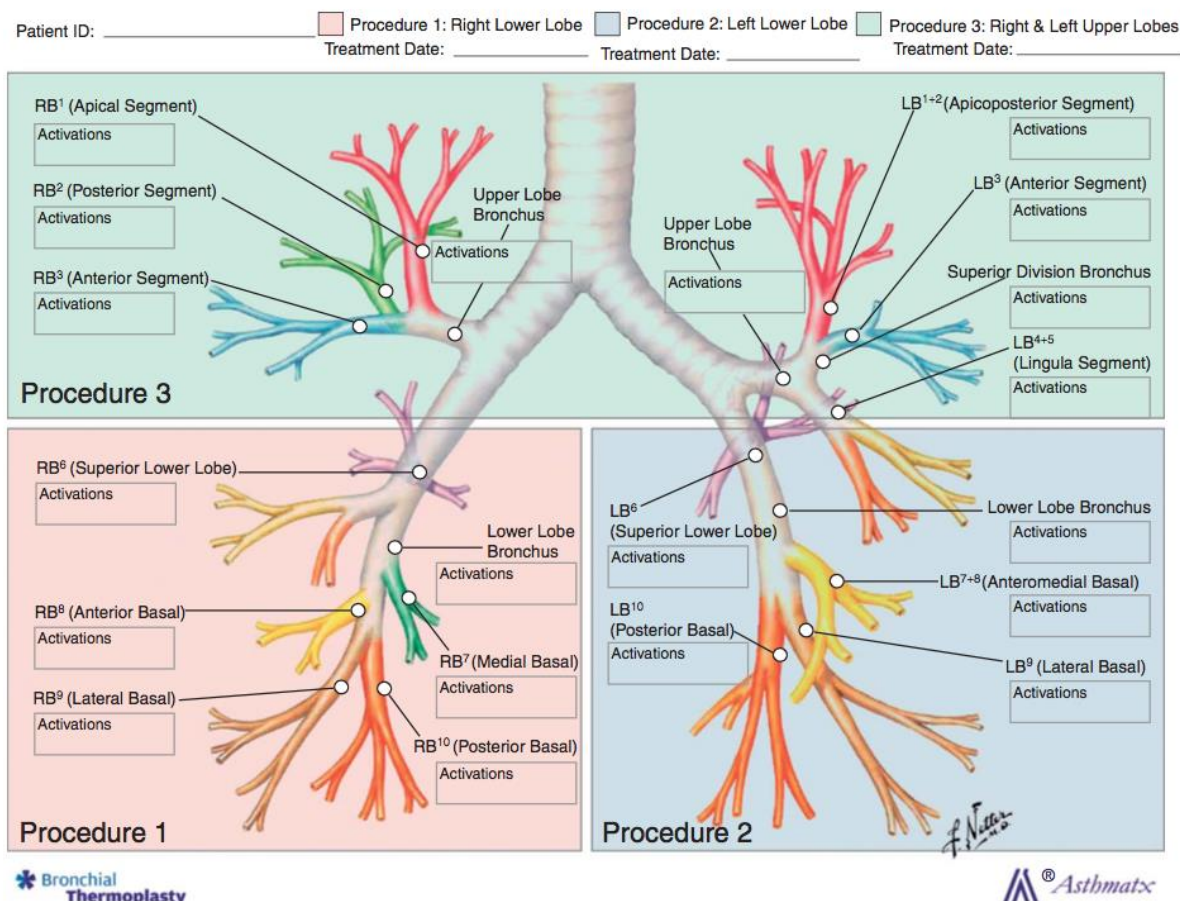


Figure 8 : Carte de l'arbre bronchique utilisée pour répertorier les activations durant les procédures de thermoplastie bronchique.

LB : left bronchus (bronche gauche) ; RB : right bronchus (bronche droite)

1.7.5 Prise en charge des patients

A la fin du traitement, les bénéfices de la thermoplastie sont évalués et le traitement médicamenteux anti-asthmatique ajusté, à la baisse si possible, en débutant par une diminution des CSO, puis, si le contrôle de l'asthme est maintenu, des corticoïdes inhalés et ou des BDLA. Il n'y a pas de recommandation précises à ce sujet, ni de données précises à propos des effets de la thermoplastie bronchique sur l'inflammation bronchique permettant de modifier le traitement pharmacologique. Un suivi clinique régulier semble nécessaire.

1.7.6 Etudes de sécurité et efficacité

Il existe trois grandes études publiées sur la thermoplastie bronchique, ayant pour objet d'évaluer sa sécurité et son efficacité. Dans un premier temps, chaque étude a été

réalisée sur une période de suivi d'un an, puis ce suivi a été prolongé sur une durée de 5 ans pour les patients traités.

1.7.6.1 Etude AIR (53)

La première, étude Asthma Intervention Research (AIR) est parue en 2007 dans le New England Journal of Medicine. Elle examinait l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique comme traitement de l'asthme modéré à sévère. Le critère d'évaluation principal était la fréquence des exacerbations légères.

Méthodes

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Etaient inclus des patients de 18 à 65 ans atteints d'un asthme modéré ou sévère selon les critères GINA, nécessitant des traitements inhalés par corticostéroïdes avec un équivalent de dose quotidienne à 200 µg ou plus de béclométhasone et β2 mimétique de longue durée d'action à une dose quotidienne de 100 µg ou plus de salmeterol ou équivalent, afin de maintenir un contrôle satisfaisant de l'asthme, un syndrome obstructif avec un VEMS compris entre 60 et 85 %, une hyperréactivité bronchique définie par une concentration de méthacholine, lors du test de provocation, inférieure à 8 mg/mL pour faire baisser le VEMS de 20 %, un asthme stable dans les six semaines précédant l'inclusion (défini par l'absence de modification des thérapeutiques de fond, l'absence de consultation pour des symptômes respiratoires, et une utilisation stable de traitements de secours par 24 heures afin de soulager les symptômes). Un critère supplémentaire, pour respecter la définition d'un asthme modéré ou sévère était l'aggravation de l'asthme en cas d'arrêt des β2 mimétique de longue durée d'action pendant 2 semaines documenté par une majoration du questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ de 0,5 ou une diminution de plus de 5 % du DEP matinal par rapport à la semaine juste avant l'interruption du traitement.

Les sujets étaient exclus s'ils avaient présenté 3 ou plus pneumopathies nécessitant une antibiothérapie pendant les 12 mois précédents, ou une infection des voies respiratoire dans les 6 semaines précédentes.

Design :

Cette étude randomisée contrôlée, multicentrique a été réalisée dans 11 centres hospitaliers de 4 pays entre novembre 2002 et le suivi des 12 mois a été complété pour tous les patients en novembre 2005.

La période préliminaire durait 4 semaines, les patients poursuivaient tous leurs traitements inhalés (CSI et BDLA) pendant les 2 premières semaines, puis les BDLA étaient interrompus les 2 semaines suivantes. Les CSI et BDLA étaient repris pendant la période de traitement par thermoplastie bronchique qui durait entre 6 et 9 semaines. Par la suite, tous les sujets étaient revus 3 mois après le traitement, il leur était alors demandé d'interrompre leur traitement par BDLA, sauf en cas d'exacerbation, ou en cas de mauvais contrôle de l'asthme. Pour ceux dont l'asthme pouvait être contrôlé sans BDLA, l'évaluation était réalisée après 6 et 12 mois de traitement de CSI seuls. Ceux qui nécessitaient une reprise des BDLA, étaient réévalués à 6 et 12 mois avec un nouvel essai d'interruption des BDLA.

Les patients étaient randomisés dans le groupe traitement par CSI et BDLA, ou le groupe traitement par thermoplastie bronchique en plus du traitement par CSI et BDLA. Les sujets assignés au groupe thermoplastie bronchique avaient 3 séances de bronchoscopie en utilisant le dispositif AlairTM à des intervalles de 3 semaines.

Tous les patients des 2 groupes étaient vus 2 semaines après chaque procédure. Les visites étaient programmées à 6 semaines, puis 3 mois, 6 mois et 1 an. Ils étaient contactés par téléphone aux jours 1 et 7 après chaque traitement, et une fois par mois après la visite au 3^{ème} mois.

Critères d'évaluation :

L'objectif principal était la différence entre les 2 groupes concernant le taux d'exacerbations légères entre initialement et après le traitement. Les exacerbations étaient définies par la survenue des événements suivants, 2 jours consécutifs : une réduction d'au moins 20% du DEP avant l'arrêt des BLDA, la nécessité de plus de 3 bouffées additionnelles de sprays de BDCA dans les 2 semaines après l'arrêt des BDLA, des réveils nocturnes dus à des symptômes d'asthme. Seuls les événements survenant dans les 2 semaines suivant l'arrêt des BDLA aux 3^{ème}, 6^{ème}, et 12^{ème} mois étaient considérés. Le questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ, et le score de qualité de vie AQLQ étaient également utilisés. Une variation de plus de 0,5 pour ces scores est considérée comme significative.

Un recueil des effets indésirables était réalisé, avec un classement en effet indésirable respiratoire, ou non respiratoire et était reporté sur la période pré-thérapeutique, thérapeutique, et post-thérapeutique.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée en intention de traiter et incluait les sujets ayant complété au moins une séance de bronchoscopie ou visite de traitement. L'étude a été réalisée pour détecter les différences entre les 2 groupes de la phase initiale pré-thérapeutique à la phase post-thérapeutique. Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

Résultats :

Sur les 240 sujets sélectionnés, 68 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, et 60 n'ont pas terminé la phase initiale d'interruption des BDLA (mauvaise tolérance, pas de détérioration, retrait du consentement). Les 112 sujets restants ont été randomisés, et 56 sujets ont été assignés dans chaque groupe de l'étude. 52 patients ont été évalués dans le groupe thermoplastie bronchique au terme des 3 mois contre 48 dans le groupe contrôle, et au bout des 12 mois de suivi 52 sujets dans le groupe thermoplastie bronchique contre 49 dans le groupe contrôle.

Les caractéristiques initiales des patients étaient similaires entre les 2 groupes.

Concernant les exacerbations, à l'issue des 12 mois de suivi, le nombre d'exacerbations était de $0,18 \pm 0,31$ par patient traité et par semaine comparé à $0,35 \pm 0,32$ initialement. Dans le groupe contrôle, il était de $0,31 \pm 0,46$ par patient et par semaine, contre $0,28 \pm 0,31$ initialement. La différence entre les 2 groupes était significative au 3^{ème} et au 12^{ème} mois ($p=0,03$). Le nombre moyen d'exacerbation durant les 2 semaines d'arrêt des BDLA au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois était réduit dans le groupe thermoplastie bronchique, mais n'était pas statistiquement significatif.

Concernant les exacerbations sévères, à l'issue des 12 mois de suivi, elles étaient au nombre de $0,01 \pm 0,08$ par sujet et par semaine dans le groupe ayant reçu la thermoplastie bronchique contre $0,07 \pm 0,18$ initialement. Dans le groupe contrôle, elles étaient de $0,06 \pm 0,24$ par sujet et par semaine au 12^{ème} mois contre $0,09 \pm 0,31$ dans le groupe contrôle. La différence entre les 2 groupes n'était significative à aucun moment (**Figure 9**).

A propos des critères d'évaluation secondaires, le DEP matinal était amélioré dans le groupe thermoplastie bronchique à 12 mois : il est passé de $349,3 \pm 90,6$ à $380,9 \pm 92,9$ L/min

($p=0,003$), ainsi que le DEP d'après-midi de $359,7\pm 88,4$ L/min à $397,4\pm 102,8$ contre $379,1\pm 98,7$ à $389,0\pm 93,9$ L/min dans le groupe contrôle ($p=0,006$). Les variations de VEMS n'étaient pas différentes entre les groupes à aucun moment. L'hyperréactivité bronchique a davantage diminué dans le groupe thermoplastie bronchique, mais n'était pas statistiquement significative. Le groupe thermoplastie bronchique nécessitait moins de BDCA que dans le groupe contrôle : à 12 mois, le groupe thermoplastie bronchique nécessitait $10,9\pm 15$ bouffées par semaine contre $19,8\pm 17,2$ initialement, tandis que le groupe contrôle nécessitait $14,8\pm 21,2$ bouffées par semaines à 12 mois contre $16,0\pm 18,8$ initialement ($p=0,04$). Les patients qui avaient reçu un traitement par thermoplastie bronchique présentaient davantage de jours sans symptôme d'asthme à 12 mois passant de $27,7\pm 30,5$ à $65,4\pm 40,4$ contre $32,3\pm 34,3$ à $49,4\pm 41,3$ ($p=0,0005$). Le score de contrôle de l'asthme ACQ s'améliorait, et passait de $2,50\pm 0,92$ à $1,32\pm 0,85$ à 12 mois, comparé au groupe contrôle $2,16\pm 0,86$ à $1,69\pm 0,99$ ($P=0,001$). Il en était de même pour le score de qualité de vie AQLQ $4,91\pm 1,23$ à $6,18\pm 0,88$ pour le groupe thermoplastie bronchique contre $5,15\pm 1,19$ to $5,72\pm 1,11$ ($p=0,003$). (**Figures 10 et 11**)

En analysant les données chez les patients traités avec de fortes doses de CSI (>1000 µg/j de bécloметasone), 16 patients dans chaque bras, les résultats étaient meilleurs dans le groupe thermoplastie bronchique concernant l'amélioration du DEP, la diminution de l'hyperréactivité bronchique, le score de contrôle de l'asthme ACQ et le score AQLQ.

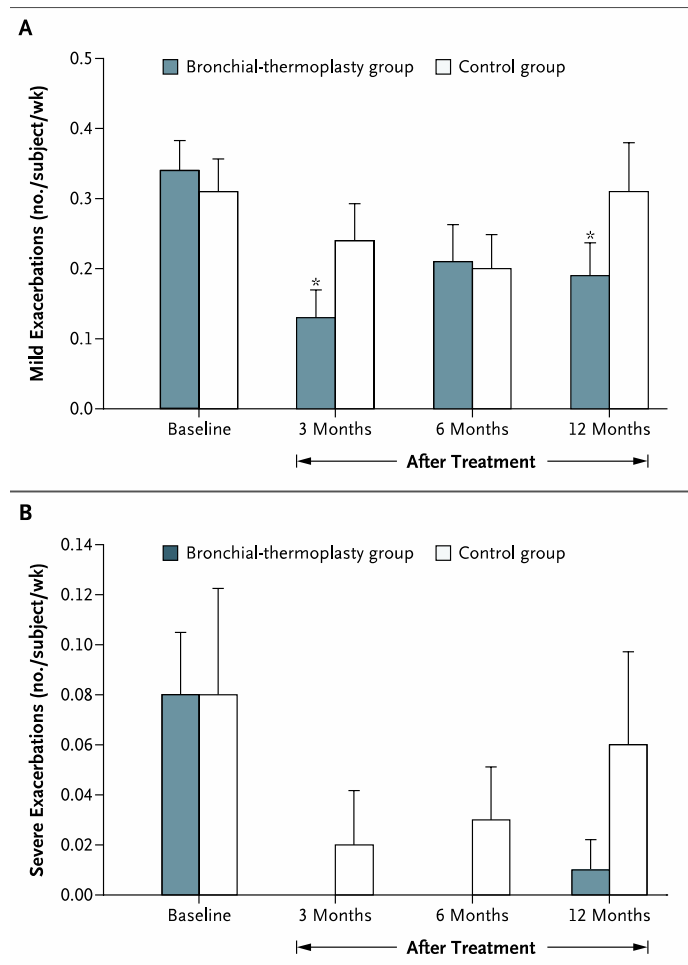


Figure 9 : Taux d'exacerbations légères (A) et sévères (B) par sujet et par semaine

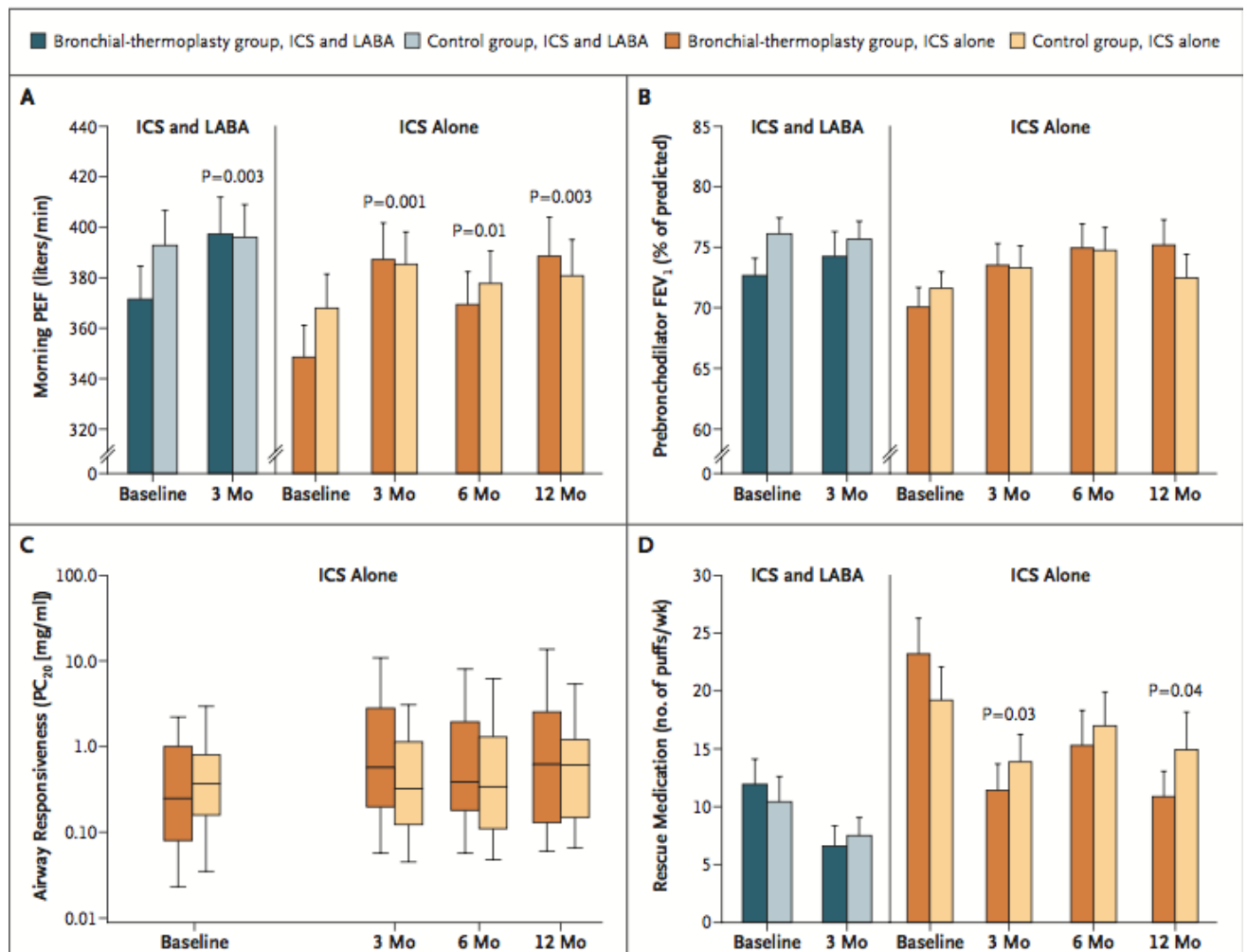


Figure 10: Evaluation de l'asthme avant la thermoplastie et pendant le suivi. Evaluation du DEP (A), VEMS (B), hyperréactivité bronchique (C) et du recours aux traitements de secours (D).

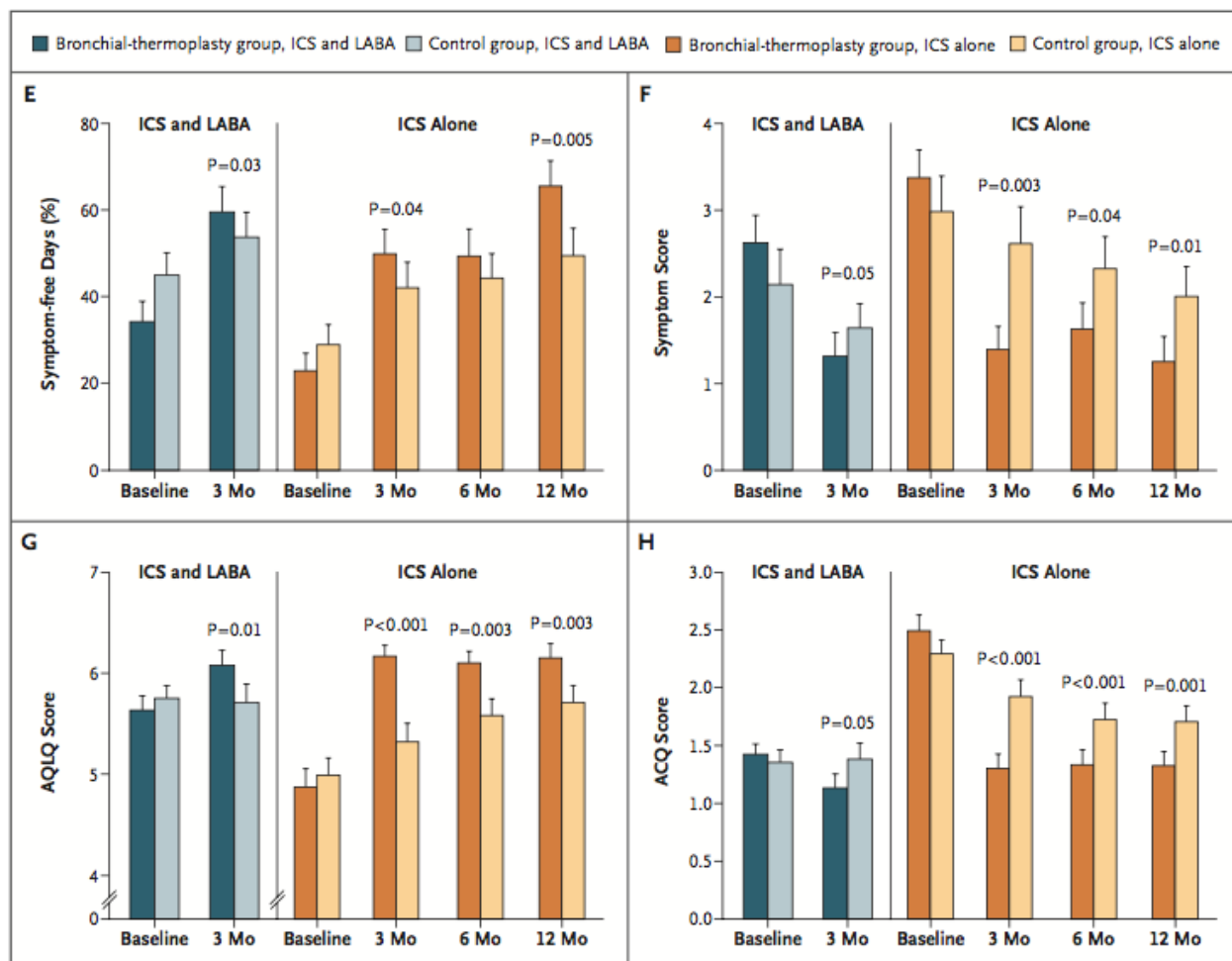


Figure 11 : Evaluation de l'asthme avant la thermoplastie et pendant le suivi.
 Evaluation du nombre de jours sans symptôme (E), des symptômes (F), du score AQLQ (G) et du score ACQ (H)

Il y avait une majoration des effets indésirables respiratoires chez les patients recevant la thermoplastie bronchique, et notamment dans les premiers jours suivant la procédure, se résolvant en 7 jours. Les hospitalisations pour effets indésirables respiratoires étaient plus fréquentes dans le groupe thermoplastie bronchique (4 sujets ayant eu un total de 6 hospitalisations) par rapport au groupe contrôle (2 sujets ayant nécessité une hospitalisation chacun). Quatre hospitalisations dans le groupe thermoplastie bronchique étaient liées à des exacerbations d'asthme (1 le jour suivant la procédure, 2, 30 jours après, et un 85 jours après) une pour une atélectasie du lobe inférieur gauche (2 jours après le traitement de ce même lobe) et une pour pleurésie survenant 43 jours après traitement.

Pendant la période post-traitement, la proportion de patients atteints d'effets indésirables respiratoires était comparable dans les 2 groupes. Trois patients du groupe thermoplastie

bronchique ont été hospitalisés, contre deux sujets dans le groupe contrôle. Il n'y a pas eu de décès durant l'étude.

Discussion :

Cette étude randomisée contrôlée montre que les bénéfices de la thermoplastie bronchique étaient évidents quand les BDLA étaient arrêtés, et à 3 mois, quand tous les patients recevaient des BDLA. Chez les patients traités par CSI seuls, la thermoplastie bronchique a permis de diminuer la fréquence des exacerbations légères à un taux équivalent à 10 exacerbations par sujet et par an et apportaient 86 jours supplémentaires sans symptôme par sujet et par an. L'utilisation des traitements de secours était également diminuée par la thermoplastie bronchique. Ces améliorations étaient visibles dès les 3 premiers mois post thermoplastie bronchique et ne diminuaient pas au cours de l'étude.

Les effets indésirables relatifs à la thermoplastie étaient dans un premier temps une aggravation des symptômes d'asthme, tandis que par la suite, les effets indésirables observés étaient comparables dans les 2 groupes entre 6 semaines et 1 an.

L'interprétation des résultats est cependant soumise à des facteurs confondants, notamment l'absence d'évaluation à l'aveugle des sujets. La thermoplastie bronchique est en effet une procédure pouvant accentuer l'effet placebo, de manière importante. Une amélioration également dans le groupe placebo peut également être liée à un renforcement du suivi de la pathologie respiratoire et un ajustement du traitement bronchodilatateur.

Prolongation à 5 ans

Cette étude, s'est intéressée principalement à la sécurité de cette technique sur le long terme (54). Les patients inclus étaient ceux ayant participé à l'étude AIR. Ils étaient évalués tous les ans (à l'année 2, 3, 4, et 5 après le traitement). Les sujets contrôles étaient suivis à l'année 2 et 3, puis sortis de l'étude. Un examen physique, des explorations fonctionnelles respiratoires (pré et post bronchodilatation), une radiographie thoracique et un test à la méthacholine à la 3^{ème} année étaient réalisés. Des informations telles que la survenue d'effets indésirables, les cures courtes de corticoïdes, les modifications de traitement, le nombre de visites chez le médecin et aux urgences pour des symptômes respiratoires étaient répertoriées.

Résultats : 45 des 52 patients du le groupe thermoplastie bronchique (87%) et 24 des 49 patients du groupe contrôle (49%) ont accepté de participer à l'étude. Concernant les effets indésirables, il n'y a pas eu de pneumothorax, intubation, ventilation mécanique, arrêt

cardiaque ou décès comme conséquence de la thermoplastie bronchique tout au long des 5 ans de suivi. Le taux d'évènements indésirables était comparable dans les 2 groupes pendant les années 2 et 3 quand les données étaient disponibles pour le groupe contrôle. Il n'y a pas eu de majoration des signes cliniques d'asthme de l'année 2 à 5 dans le groupe thermoplastie bronchique. Un sujet du groupe thermoplastie bronchique a présenté un abcès du lobe supérieur gauche 14 mois après le traitement, traité chirurgicalement. L'examen histologique a retrouvé des arguments en faveur d'une étiologie infectieuse et n'a pas mis en évidence d'obstruction ni d'anomalie des voies aériennes pouvant résulter du traitement par thermoplastie bronchique.

Le nombre d'hospitalisations pour des symptômes respiratoires et la proportion des sujets hospitalisés pour des symptômes respiratoires ne se sont pas aggravés à l'issue des 5 ans comparé à l'année 1 après la phase de traitement ($p=0,16$). Il en était de même concernant les visites aux urgences pour des symptômes respiratoires de l'année 2 à 5 comparé à l'année 1.

Le taux de cures courtes de corticothérapie orale et la proportion des patients ayant recours à ces cures courtes ne se sont pas aggravés sur les 5 années de suivi, et était comparable au groupe contrôle durant les années 1, 2 et 3.

Concernant les traitements de fond de l'asthme, à la 5^{ème} année, en comparaison à la phase pré-thérapeutique, 57% des sujets traités par thermoplastie bronchique ont présenté une diminution de leur dose de BDLA, 40% des sujets ne rapportent aucun changement, 3% une majoration. Pour les sujets contrôles, à l'année 3, 53% ont constaté une diminution, 43% pas de modification, et 3% une majoration de la posologie de BDLA. La réduction moyenne de la posologie de CSI n'était pas significative. A l'année 3, les sujets du groupe thermoplastie bronchique ont eu pour 27% une diminution de posologie, 56%, pas de modification, et 17% une augmentation, tandis que pour les sujets contrôles, on retrouvait respectivement 29%, 52%, et 19%.

18 patients sur 45 dans le groupe thermoplastie bronchique et 9 sur 24 dans le groupe contrôle présentaient des anomalies sur la radiographie pulmonaire : une distension thoracique, un piégeage expiratoire, épaississement pleural, épaississement bronchique ou vasculaire. Ces constatations étaient soit préexistantes, mineures et transitoires, ou cohérentes avec une pathologie intercurrente se produisant typiquement chez les patients atteints d'asthme modéré ou sévère. Aucune des constatations n'était évocatrice de changements structuraux significatifs.

La fonction respiratoire est restée stable durant les 5 années de suivi (VEMS et CVF) et ne s'est pas dégradée. Il en était de même pour la capacité pulmonaire totale et le volume

résiduel. La réponse à la méthacholine était significativement améliorée dans le groupe thermoplastie bronchique par rapport au groupe contrôle à la 3^{ème} année.

Discussion :

Cette étude montre donc la sécurité de ce traitement avec 5 ans de recul, avec l'absence de dégradation de la fonction respiratoire ou d'effet indésirable grave. Il n'y avait pas d'augmentation des proportions de sujets hospitalisés, de visites aux urgences, pas d'apparition d'image à la radiographie du thorax, amélioration de l'hyperréactivité bronchique lors du test à la méthacholine, également en faveur d'un effet durable de la thermoplastie bronchique, mais limité à 3 ans par le suivi des patients contrôles.

1.7.6.2 Etude RISA (55)

La deuxième étude chez l'homme, Research in Severe Asthma (RISA), est parue en 2007, dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Elle examinait la sûreté de la thermoplastie bronchique, et son efficacité notamment en vue de sevrer les patients en corticoïdes oraux ou inhalés.

Matériels et méthodes :

Les patients inclus étaient des adultes de 18 à 65 ans, nécessitant de fortes doses de CSI (> 750 µg/j de fluticasone ou équivalent), de BDLA ($\geq$ 100 µg de salmétérol par jour ou équivalent), avec ou sans corticothérapie systémique ($\leq$ 30 mg/j de prednisone), un VEMS pré-bronchodilatateur $\geq$ 50% de la théorique, des symptômes d'hyperréactivité bronchique, avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs positif, abstinents du tabac depuis plus d'un an et avec une intoxication tabagique cumulée inférieure à 10 paquets-année.

Design de l'étude :

Cette étude réalisée dans 8 centres d'investigation (3 pays) se déroulait à partir d'avril 2004 et le suivi s'est achevé en février 2006. Après une période préliminaire de 2 semaines, les sujets étaient randomisés dans le groupe traitement par thermoplastie bronchique ou le groupe contrôle. La procédure comprenait 3 séances de bronchoscopie en utilisant le dispositif AlairTM. Chaque séance était espacée d'au moins 3 semaines. Les patients poursuivaient leur traitement habituel pour l'asthme.

Après la période de traitement, les patients entraient dans une phase de stabilisation du traitement par corticostéroïdes durant 16 semaines, suivie d'une phase de sevrage des corticoïdes (CSI et CSO) de 14 semaines (diminution de 20% par paliers de 2 semaines pour les CSO et, pour les patients avec CSI + BDLA, diminution de 20% des CSI toutes les 4 semaines), et enfin une phase de 16 semaines où l'objectif était de maintenir à un taux le plus bas possible les CSI et CSO. Le processus de sevrage était stoppé et les traitements étaient réajustés à la dose minimale efficace antérieure si un patient était sujet à une exacerbation légère. Les évaluateurs n'étaient pas en insu.

Critères d'évaluation :

La sûreté de la thermoplastie bronchique était évaluée par la surveillance des effets indésirables. Ils étaient séparés en effets indésirables respiratoires et non respiratoires et étaient reportés dans la période de traitement ou post traitement. Ils étaient classés selon leur sévérité (léger, modéré, sévère). Un effet secondaire grave était considéré par la nécessité d'une hospitalisation prolongée, ou d'un risque de décès. Les autres critères d'évaluation comprenaient les modifications des posologies des traitements par CSI ou CSO, le recours aux traitements de secours, le DEP du matin et de l'après-midi, le VEMS, la concentration de méthacholine nécessaire pour faire chuter le VEMS de 20%, le score des symptômes d'asthme, le nombre de jours sans symptômes, les scores AQLQ et ACQ.

Résultats :

32 patients ont terminé l'étude (15 dans le groupe thermoplastie bronchique, 17 dans le groupe contrôle) ; ils répondaient tous, sauf un, aux critères d'asthme persistant sévère de la classification GINA (un sujet avait un critère majeur, et un mineur). Concernant les caractéristiques de la population, le VEMS moyen était de 63% dans le groupe thermoplastie bronchique, contre 66% dans le groupe contrôle. Environ la moitié des patients dans chaque groupe prenait des CSO en plus d'un traitement par CSI et BDLA.

Concernant la sécurité, il y avait une augmentation significative des effets secondaires respiratoires pendant la période de traitement chez les patients traités par thermoplastie. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pendant la période post-traitement. Les effets indésirables observés pendant la période de traitement chez les sujets traités étaient le wheezing, la toux (productive ou non), la gêne thoracique, la dyspnée, et des crachats sanglants. La plupart de ces effets se produisaient dans le premier jour suivant la procédure et se résolvaient en une semaine.

Pendant la période de traitement, le groupe thermoplastie bronchique avait 136 effets indésirables respiratoires (49% étaient légers, 41 modérés, et 10% sévères) et le groupe contrôle 57 (dont 49% étaient légers, 47% modérés, 4% sévères). Il y a eu 7 hospitalisations pour des effets indésirables respiratoires impliquant 4 patients dans le groupe thermoplastie bronchique, alors qu'il n'y en avait aucune dans le groupe contrôle (5 de ces hospitalisations étaient pour des exacerbations d'asthme). Deux patients ont présenté une atélectasie dans le groupe thermoplastie bronchique : dans un cas, le lobe inférieur gauche deux jours après la thermoplastie, s'améliorant après traitement médical et kinésithérapie respiratoire, un autre cas nécessitant une bronchoscopie afin d'aspirer le bouchon muqueux. Ces atélectasies survenaient dans le même territoire que celui qui avait été précédemment traité. Deux sujets dans le groupe thermoplastie bronchique ont eu 5 effets indésirables respiratoires sévères et 2 sujets dans le groupe contrôle ont eu 2 effets indésirables respiratoires sévères ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Pendant la période post-traitement, 5 hospitalisations ont eu lieu dans le groupe thermoplastie bronchique chez 3 sujets différents, et 4 dans le groupe contrôle pour le même patient. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Aucun sujet du groupe thermoplastie bronchique n'a eu recours à une ventilation mécanique, ou à une hospitalisation en unité de soins intensifs. Un patient du groupe contrôle a eu recours à une prise en charge en unité de soins intensifs et a nécessité une intubation. Egalement, dans le groupe thermoplastie bronchique, pendant cette période, 2 sujets ont présenté 5 effets indésirables respiratoires sévères, et un sujet dans le groupe contrôle. Aucun n'a nécessité d'hospitalisation.

Concernant l'efficacité pendant la période post-traitement de maintien des corticostéroïdes, les sujets traités ont diminué significativement l'utilisation des BDCA ($-26 \pm 40,1$ vs $-1,5 \pm 11,7$ bouffées/7 jours, $p < 0,05$ à la 22^{ème} semaine). Il y avait également des modifications significatives pour le VEMS pré-bronchodilatation ($+ 14,9 \pm 17,4$ contre $-0,9 \pm 22,3$ $p = 0,04$), mais pas pour le VEMS post-bronchodilatation. On notait également des modifications jusqu'à la 22^{ème} semaine au niveau des scores AQLQ et ACQ dans le groupe thermoplastie bronchique : l'AQLQ s'est amélioré de $1,21 \pm 1,05$ versus $0,15 \pm 0,75$ dans le groupe contrôle ($p = 0,003$), tandis que l'ACQ a diminué de $1,04 \pm 1,03$ versus $0,13 \pm 1,00$ dans le groupe contrôle ($p = 0,02$).

Pendant la phase « corticostéroïdes diminués », 4 des 8 patients dans le groupe thermoplastie bronchique, et seulement 1 des 7 patients dans le groupe contrôle recevant des CSO ont pu être complètement sevrés de CSO, et le rester jusqu'à la 52^{ème} semaine ($p = 0,028$). La

diminution moyenne des CSO était de $63,5 \pm 45,4\%$ dans le groupe thermoplastie bronchique et $26,2 \pm 40,7\%$ dans le groupe contrôle. Pour les CSI, elle était de $28,6 \pm 30,4\%$ dans le groupe thermoplastie bronchique contre $20,0 \pm 32,9\%$ dans le groupe contrôle, mais ces différences n'étaient pas significatives ($p=0,12$ et $p=0,59$, respectivement).

Après la 52^{ème} semaine, les sujets du groupe thermoplastie bronchique comparés au groupe contrôle ont continué de montrer une diminution significative dans l'utilisation des BDCA ($-25,6 \pm 31,2$ contre $6,1 \pm 12,4$ bouffées/7jours $p < 0,05$), une amélioration des scores AQLQ ($1,53 \pm 0,79$ versus $0,42 \pm 0,82$ $p=0,001$) et ACQ ($-0,99 \pm 0,83$ contre $-0,22 \pm 0,78$ $p=0,01$). La différence n'était plus significative concernant le VEMS pré-bronchodilatation.

Discussion :

Cette étude a montré que les patients atteints d'asthme sévère traités par la thermoplastie bronchique présentaient dans un premier temps, pendant la période de traitement, une aggravation des symptômes respiratoires, l'apparition d'atélectasie dans le territoire traité, qui étaient maximales le jour suivant la procédure de thermoplastie bronchique. En outre, la thermoplastie permettait une amélioration significative après 1 an de suivi au niveau de l'utilisation des thérapeutiques de secours, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie. La diminution de la corticothérapie n'était pas statistiquement significative, probablement en raison d'un manque de puissance de l'étude requérant des effectifs plus importants. Les patients traités par thermoplastie bronchique avaient un taux de symptômes respiratoires dans la période de post-traitement similaire au taux pré-traitement et au groupe contrôle, avec une diminution de recours aux traitements de secours.

Toutefois, les résultats de cette étude, réalisée non en aveugle avec de faibles effectifs, doivent être interprétés avec prudence compte tenu du risque important d'effet placebo. Cependant, l'importance des variations des résultats persistant à 52 semaines, les améliorations significatives du VEMS, la concordance avec l'étude AIR, sont rassurants quant à la pertinence des résultats retrouvés dans cette étude.

Extension de l'étude à 5 ans

Elle est parue dans l'American College of Asthma Allergy and Immunology en 2013 (56). Cette étude s'est intéressée au suivi des patients sur une durée de 5 ans. 14 des 15 patients qui avaient reçu le traitement par thermoplastie bronchique dans l'étude RISA ont consenti à participer à un suivi de 5 ans. Le patient qui n'a pas consenti à participer à l'étude est décédé 3 ans après la thermoplastie.

Les patients participants étaient évalués tous les ans de la 2^{ème} année à la 5^{ème} année après la thermoplastie bronchique. Les évaluations annuelles consistaient en un examen physique, des explorations fonctionnelles respiratoires avec réalisation d'un VEMS pré et post-bronchodilatation et une radiographie thoracique. Les événements indésirables étaient reportés : visites au service des urgences, hospitalisations pour des symptômes respiratoires, nombre de cures courtes de corticoïdes oraux, et les changements dans les traitements de fond de l'asthme. Une radiographie thoracique était réalisée à 1 an, 3 ans, et 5 ans. Il était également demandé aux sujets de répondre aux questions suivantes : « Si c'était à refaire, referiez-vous le traitement par thermoplastie bronchique ? », et « Recommanderiez-vous ce traitement à un ami ou membre de votre famille ? ».

Résultats :

Les 14 patients ont pu être évalués à la 3^{ème} année, 12 patients à la 5^{ème} année (un sujet est décédé d'une cause non en rapport avec l'asthme, et un sujet a été perdu de vue à la 5^{ème} année). Concernant les événements indésirables, la thermoplastie bronchique n'avait pas d'incidence sur la survenue de pneumothorax, le recours à la ventilation mécanique, les arythmies cardiaques, ou la survenue de décès. Les principaux événements indésirables étaient les symptômes d'asthme.

Il y avait par ailleurs un total de 11 hospitalisations pour des symptômes respiratoires concernant 5 patients pendant tout le suivi dont 7 hospitalisations pour des exacerbations d'asthme, 1 pour pneumopathie, 1 pour des râles, et 2 pour des injections d'aminophylline en prophylaxie. Un seul patient a été hospitalisé 6 fois (incluant les hospitalisations pour les injections d'aminophylline). Les 12 mois avant la thermoplastie bronchique, 6 patients totalisaient 10 hospitalisations. Le taux d'hospitalisation était alors de 0,71 hospitalisation par patient et par an ; après les 5 ans de suivi, il était de 0,23 par patient et par an, soit une réduction de 68 %. Il y avait 0,12 visite aux urgences par patient et par an au bout des 5 ans contre 0,36 visite par patient et par an l'année avant la thermoplastie bronchique. Pour ces résultats, l'analyse en régression logistique ne permettait pas d'obtenir une valeur de p significative.

Le traitement de fond n'était pas significativement modifié en ce qui concerne les thérapeutiques inhalées. Les doses de BDLA étaient stables pour 8 patients, augmentées pour 2 patients et diminuées pour 2 patients. Pour les CSI, les doses étaient stables pour 4 patients, augmentées pour 3, diminuées pour 5. A la 5^{ème} année, 4 patients sur les 7 qui prenaient des CSO ont pu diminuer les doses (2 étaient complètement sevrés), 2 avaient des doses stables,

et 1 a dû les augmenter. Parmi les 7 patients qui ne recevaient pas de CSO, une corticothérapie orale avait été introduite pour un patient au bout des 5 années. Il n'y avait pas de modification significative des radiographies thoraciques. Les explorations fonctionnelles respiratoires et notamment le VEMS n'étaient pas modifiées. Concernant le questionnaire de satisfaction, 11 patients sur les 12 ont répondu positivement aux questions 5 ans après le traitement.

Discussion :

Cette étude confirme la sécurité à long terme de la thermoplastie bronchique chez les patients traités atteints d'asthme sévère. De plus il n'y a pas eu de diminution du VEMS ni de majoration du traitement fond. Les résultats sont donc rassurants quant à la sécurité de l'utilisation de la thermoplastie bronchique à long terme chez les patients atteints d'asthme sévère, mais les effectifs sont de petite taille, les sujets ne sont pas comparés au groupe contrôle et il n'a pas été étudié l'efficacité du traitement sur le long terme.

1.7.6.3 L'étude AIR 2 (57)

La troisième étude, Asthma Intervention Research 2 (AIR2) est parue en 2009 dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Elle visait à étudier l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique comme traitement de l'asthme sévère. Les premières études n'étaient pas randomisées ou randomisées avec un groupe traitement et un groupe contrôle, sans aveugle. Elles avaient montré une diminution du taux d'exacerbations légères à long terme, une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction ventilatoire. Pour éliminer un éventuel effet placebo relatif à l'intervention de la thermoplastie bronchique, suspecté dans ces études, une intervention simulée (*sham procedure*) a été réalisée dans le groupe parallèle au traitement. Le critère principal d'évaluation était les modifications de la qualité de vie chez ces patients.

Matériel et méthodes :

Les patients inclus étaient des adultes de 18 à 65 ans asthmatiques qui nécessitaient un traitement de fond par CSI ($> 1000 \mu\text{g/j}$ d'équivalent bécloметasone) et un BDLA ($> 100 \mu\text{g/j}$ de salmétérol ou équivalent). D'autres thérapeutiques étaient autorisées comme les antileucotriènes, l'omalizumab et une corticothérapie orale ($\leq 10 \text{ mg/j}$ d'équivalent prednisone). Les patients devaient avoir un traitement de fond stable au moins 4 semaines

avant l'inclusion, un score AQLQ $\leq 6,25$, un VEMS pré-bronchodilatation ≥ 60 % de la théorique, une hyperréactivité bronchique, avoir présenté sur les 4 semaines de la période prétraitement au moins 2 jours avec des symptômes, être non fumeur depuis au moins 1 an et avoir un tabagisme cumulé inférieur à 10 paquets-année. Les critères d'exclusion étaient une maladie chronique des sinus, de l'emphysème, l'utilisation de β bloquants, la prise d'anticoagulants, 3 ou plus hospitalisations pour asthme l'année précédente, 4 ou plus cures de corticoïdes systémiques l'année précédente.

Design de l'étude :

L'étude randomisée, contrôlée en double aveugle, avec intervention simulée était réalisée dans 30 sites d'investigation. Les sujets ont été inclus à partir d'octobre 2005 et le suivi des 12 mois s'est terminé en juillet 2008. Tous les sujets inclus avaient donc une bronchoscopie à 3 semaines d'intervalle. La procédure était appliquée par une équipe d'endoscopistes non en insu. Tout le suivi était ensuite réalisé par une équipe en aveugle.

La thermoplastie bronchique était effectuée via le dispositif Alair Bronchial Thermoplasty System™. Les sujets du groupe contrôle subissaient une bronchoscopie placebo avec le même dispositif et selon le même déroulement, mais le générateur ne fournissait pas d'énergie par radiofréquences.

Les patients étaient évalués 6 semaines après la dernière procédure. Puis la période post traitement s'étendait de la 6^{ème} semaine à la 52^{ème} et des évaluations étaient réalisées à 3, 6, 9 et 12 mois.

Le critère d'évaluation principal était les modifications du score AQLQ par rapport à la valeur initiale au 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, et 12^{ème} mois. La proportion des patients avec une variation $\geq 0,5$ était analysée. Les autres critères incluaient les variations dans les scores AQLQ, ACQ, le pourcentage de jours sans symptômes, le score des symptômes, le DEP du matin, l'utilisation de thérapeutiques de secours, le VEMS, et également, le nombre de patients présentant des exacerbations sévères, des visites médicales imprévues pour des symptômes respiratoires, les hospitalisations, et l'absentéisme professionnel dû aux symptômes d'asthme. Les effets indésirables étaient reportés.

Les résultats étaient analysés en utilisant les statistiques bayésiennes, avec la probabilité postérieure (PPS). La cible de la PPS était de 95% sauf pour le critère principal où elle était de 96,6%. L'analyse était réalisée en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP).

Résultats :

Sur les 580 sujets sélectionnés, 297 ont été randomisés soit dans le groupe thermoplastie bronchique (196 sujets), soit dans le groupe contrôle (101 sujets). 190 sujets dans le groupe thermoplastie bronchique et 98 sujets dans le groupe contrôle ont eu au moins une bronchoscopie. Les patients inclus dans cette étude présentaient un asthme sévère partiellement contrôlé avec de fortes doses de CSI, et BDLA. 86% des patients dans le groupe traitement et 88% dans le groupe contrôle avaient les critères de l'American Thoracic Society pour un asthme sévère.

Concernant la qualité de vie, la variation moyenne du score AQLQ dans la population en ITT était plus importante dans le groupe ayant reçu la thermoplastie bronchique ($1,35 \pm 1,10$) que dans le groupe contrôle ($1,16 \pm 1,23$), mais ces résultats n'ont pas atteint la probabilité postérieure de supériorité attendue de 96,6% (96% atteints). Dans la population en PP, elle était de $1,38 \pm 1,10$ dans le groupe thermoplastie bronchique contre $1,14 \pm 1,24$ dans le groupe contrôle (PPS : 97,9%). Dans la population en ITT, une proportion plus importante de patients dans le groupe thermoplastie bronchique (79%) comparé au groupe contrôle (64%) avaient une augmentation significative du score AQLQ (PPS : 99,6%). Moins de patients dans le groupe thermoplastie bronchique avaient une diminution du score AQLQ (3% vs 7% dans le groupe contrôle). Le bénéfice net du score AQLQ était de 76% dans le groupe thermoplastie bronchique contre 57% dans le groupe contrôle (PPS 100%). Dans la population en PP, 81% des sujets dans le groupe thermoplastie bronchique comparés à 63% avaient une augmentation significative du score AQLQ (PPS : 99,9%). Le bénéfice net de l'AQLQ chez les patients du groupe thermoplastie bronchique était de 78% contre 56% dans le groupe contrôle (PPS : 100%) (**Figure 12**).

Dans le groupe thermoplastie bronchique, les patients répondeurs (définis par une amélioration du score AQLQ $\geq 0,5$) avaient des score initiaux AQLQ plus bas, et un ACQ plus élevé par rapport aux patients non répondeurs.

En analysant la population en ITT, durant la période post-traitement, le taux d'exacerbations sévères était diminué de 32% dans le groupe thermoplastie bronchique par rapport au groupe contrôle. Chez les patients du groupe thermoplastie bronchique, 26,3% ont présenté des exacerbations sévères, contre 39,6% dans le groupe contrôle (PPS 99%). Le groupe thermoplastie bronchique reportait un absentéisme moins important ($1,32 \pm 0,36$ jours/an dans le groupe thermoplastie bronchique contre $3,92 \pm 1,55$ jours/an, PPS : 99,3%). Les autres

critères d'évaluation tels que le DEP matinal, les jours sans symptômes, l'ACQ ou le recours aux traitements de secours ont montré une tendance à l'amélioration chez les patients du groupe thermoplastie bronchique, mais non significative (**Figure 13**).

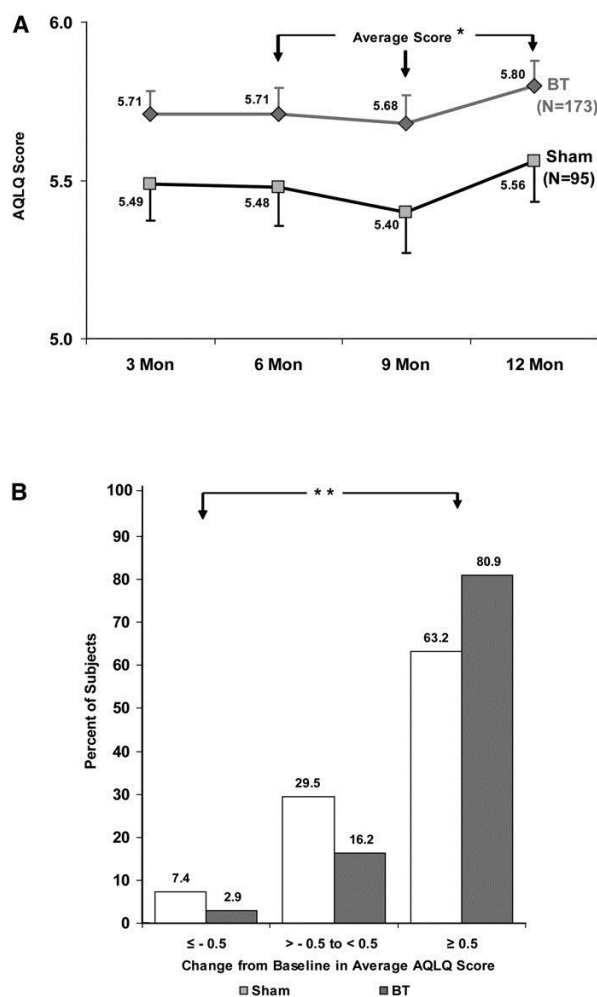


Figure 12 : Evolution de la qualité de vie

(A) Evolution du score AQLQ sur 12 mois

(B) Patients présentant une modification de plus de 0,5 du score AQLQ sur 12 mois

	Baseline		12 Month		Posterior Probability of Superiority
	BT (n = 190)	Sham (n = 98)	BT (n = 190)	Sham (n = 98)	
Primary effectiveness endpoint					
AQLQ	4.30 ± 1.17	4.32 ± 1.21	5.66 ± 1.06*	5.48 ± 1.15*	
Change from baseline	—	—	1.35 ± 1.10	1.16 ± 1.23	0.960
AQLQ responder analysis					
Percent of subjects with AQLQ change ≥0.5	—	—	78.9%	64.3%	0.996
Secondary effectiveness endpoints					
AQLQ symptoms domain	4.38 ± 1.20	4.39 ± 1.29	5.64 ± 1.04*	5.49 ± 1.11*	0.863
AQLQ activity limitations domain	4.54 ± 1.18	4.53 ± 1.21	5.79 ± 1.08*	5.60 ± 1.21*	0.900
AQLQ emotional functions domain	3.89 ± 1.51	3.99 ± 1.71	5.59 ± 1.28*	5.38 ± 1.48*	0.950
AQLQ environmental stimuli domain	3.94 ± 1.52	3.95 ± 1.64	5.41 ± 1.33*	5.24 ± 1.42*	0.856
ACQ	2.13 ± 0.87	2.09 ± 0.90	1.31 ± 0.94	1.32 ± 0.91	
Change from baseline	—	—	-0.82 ± 0.95	-0.77 ± 1.08	0.638
FEV ₁ Pre-BD, % predicted	77.8 ± 15.65	79.7 ± 15.14	76.6 ± 17.74	79.1 ± 15.98	0.241
FEV ₁ Post-BD, % predicted	86.1 ± 15.76	87.4 ± 13.18	83.4 ± 16.36	85.2 ± 14.13	0.371
amPEF (L/min)	383.8 ± 104.32	386.3 ± 112.59	411.6 ± 110.45	408.7 ± 117.56	0.806
Total symptom score [†]	3.8 ± 2.34	3.9 ± 2.53	2.1 ± 2.22	2.3 ± 2.17	0.637
Percent symptom-free days [‡]	16.4 ± 24.04	16.8 ± 23.10	40.8 ± 38.22	37.9 ± 36.95	0.776
Rescue medication use (puffs/7 days)	13.4 ± 19.17	11.8 ± 11.24	7.4 ± 15.01	7.5 ± 12.60	0.813
% Days rescue medication used	52.1 ± 36.48	51.8 ± 35.41	28.0 ± 36.09	29.8 ± 34.96	0.680
Severe exacerbations [§] (exacerbations/subject/year)			0.48 ± 0.067	0.70 ± 0.122	0.955
Days lost from work/school/other activities due to asthma			1.315 ± 0.361	3.915 ± 1.553	0.993

Definition of abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, BD = bronchodilator, BT = bronchial thermoplasty, amPEF = morning peak expiratory flow.

Values reported as mean ± SD.

* Average of the value at 6-, 9-, and 12-months.

[†] The total symptom score comprises the sum of these six asthma symptom measurements recorded in the daily diary: wheeze during the night, cough during the night, wheeze during the day, cough during the day, breathlessness during the day, and sputum production during the day. Each of the symptoms is scored on a scale of 0 to 30 each day by the subject. The sum of the scores for these 6 symptoms comprises the total symptom score, which measures overall asthma symptoms. The maximum score possible is 18. A lower total symptom score represents better asthma control.

[‡] % symptom free days was the percent of days in which there were no night awakenings and each individual symptom score was 0.

[§] Severe exacerbation defined as exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids or doubling of the ICS dose.

Figure 13 : Efficacité de la thermoplastie bronchique

Pendant la période de traitement, les 2 groupes ont eu des effets indésirables qui étaient plus nombreux dans le groupe thermoplastie (85% des sujets), que chez les contrôles (76%). Les symptômes principaux étaient une aggravation des symptômes d'asthme et des infections des voies aériennes supérieures. La majorité des effets secondaires respiratoires se sont produits le jour suivant la procédure et se résolvait en 7 jours. Dans le groupe thermoplastie bronchique, 16 sujets ont nécessité 19 hospitalisations (aggravation des symptômes d'asthme 12 chez 10 sujets, atelectasie : 3 chez 2 sujets, pneumopathie : 1 sujet, hémoptysie : 1 sujet), contre 2 sujets nécessitant 2 hospitalisations.

Pendant la période de post-traitement, moins d'effets indésirables ont été observés dans le groupe thermoplastie bronchique (70% contre 80% dans le groupe contrôle ; PPS : 99,7%). Il y avait une réduction de 36% des risques de présenter une aggravation des symptômes d'asthme (PPS : 99,7%), une diminution de 84% des risques de consulter un service d'accueil des urgences pour des symptômes respiratoires (PPS : 99,9%). Dans le groupe thermoplastie bronchique, 5 patients ont nécessité 6 hospitalisations pour symptômes respiratoires, contre 12 hospitalisations concernant 4 sujets dans le groupe contrôle.

Le nombre d'infections respiratoires hautes ou basses était similaire dans les 2 groupes. (Figure 14)

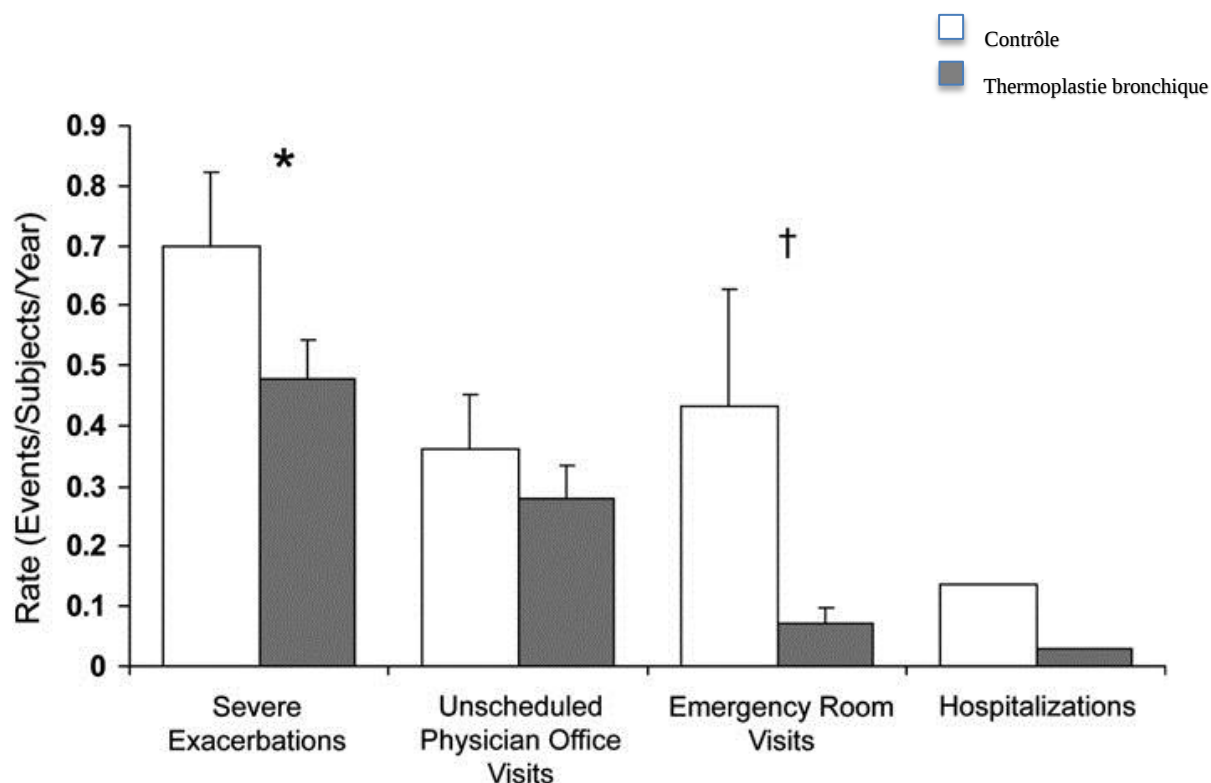


Figure 14 : Recours aux soins pendant la période post-traitement (exacerbations sévères, visites non programmées chez le médecin, consultations aux urgences, hospitalisations)

*Probabilité postérieure de supériorité = 95,5%.

† Probabilité postérieure de supériorité =99,9%

Pendant toute la période de l'étude (du jour de la 1^{ère} bronchoscopie aux 12 mois de suivi) le nombre d'exacerbations sévères par patient dans le groupe thermoplastie bronchique était de 1,02 (53,6% des patients) contre 0,91 (45,9% des patients) dans le groupe contrôle. Le nombre de visites aux urgences pour des symptômes respiratoires par sujet était de 0,13 (8,4% des sujets) dans le groupe thermoplastie bronchique et de 0,45 (15,3%) dans le groupe contrôle. Le nombre d'hospitalisations en relation avec des symptômes respiratoires était de 0,13 (10,5% des sujets) pour la thermoplastie contre 0,14 (5,1% des sujets) dans le groupe contrôle.

Discussion :

Cette étude a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques qui restaient symptomatiques malgré un traitement à fortes doses de

CSI, BDLA. Les résultats ont permis de valider ceux des 2 études précédentes, mais ces dernières n'étaient pas réalisées en double aveugle.

Il a pu être noté une réduction de 32% des exacerbations sévères, une diminution de 84% du nombre de consultations au service des urgences pour des symptômes respiratoires, une diminution de 73% du nombre d'hospitalisations pour des symptômes respiratoires, et une diminution de 66% de l'absentéisme professionnel.

L'amélioration du score AQLQ de $1,35 \pm 1,10$ est cohérente avec les modifications de l'AQLQ notées dans les 2 études précédentes, bien qu'elle ne soit pas significative. Il y a eu toutefois une amélioration conséquente du score AQLQ dans le groupe contrôle ayant subi une séance de thermoplastie bronchique simulée, de 1,16, malgré une amélioration attendue de 0,5, en se basant sur un effet placebo de 40 à 60% (30). Ceci peut s'expliquer d'une part par le renforcement du suivi induit par le protocole de l'étude clinique, et d'autre part, par le fait que la thérapeutique était représentée par les patients de manière très positive.

Ceci corrobore des résultats d'études récentes mettant en évidence que la représentation positive d'un médicament ou d'une thérapeutique peut majorer l'effet placebo pour des critères d'auto évaluation tels que les questionnaires (32). Mais l'amélioration supérieure dans le groupe traité est significative, démontrant l'efficacité de ce traitement.

En plus d'une amélioration de la qualité de vie, les patients du groupe thermoplastie bronchique présentaient significativement moins d'exacerbations sévères et avaient moins recours au système de soin. Les sujets traités par thermoplastie bronchique avaient moins d'exacerbations sévères de manière significative alors que le nombre d'infections respiratoires était comparable dans les 2 groupes.

La thermoplastie bronchique est connue pour aggraver les symptômes respiratoires très rapidement après les séances, mais de courte durée, et cédant facilement avec les thérapeutiques habituelles (38). Il y avait une augmentation de ces symptômes chez les patients traités par thermoplastie bronchique par rapport à ceux qui avaient subi une procédure simulée durant la période de traitement, mais il y avait moins d'exacerbations pendant la période post-traitement. L'augmentation des risques d'effets indésirables pendant la période de traitement est contrebalancée par les bénéfices de la thermoplastie bronchique qui persistent après 1 an.

AIR 2 extension à 5 ans (58):

Une extension du suivi à 5 ans a également été réalisé chez les patients de l'étude AIR 2, à l'instar des 2 précédentes études afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de la

thermoplastie bronchique chez les patients atteints d'asthme sévères. Elle est parue en 2013 dans le Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Les patients inclus étaient ceux qui avaient bénéficié de la thermoplastie bronchique dans l'étude AIR2.

Les patients étaient contactés tous les 3 mois par téléphone afin de reporter les événements indésirables, ils avaient une visite annuelle jusqu'à la 5^{ème} année du suivi. Des questions par rapport aux événements indésirables, et l'évolution du traitement de fond étaient répertoriées, un examen physique était réalisé, le VEMS pré et post-bronchodilatation mesuré. Les exacerbations sévères, les visites aux urgences, les hospitalisations étaient également reportées. Si les patients avaient une TDM thoracique de référence avant la thermoplastie bronchique, une nouvelle était répétée à 3 ans et à 5 ans.

Sur les 190 sujets ayant bénéficié de la thermoplastie bronchique et qui avaient complété l'étude AIR2, 162 ont réalisé le suivi complet sur les 5 années (18 étaient perdus de vue, 4 ont été retirés par les investigateurs, 5 étaient retirés pour des raisons médicales et 1 est décédé dans un accident de la route). Il n'y avait pas de différence de caractéristiques lorsque l'on comparait les sujets ayant complété le suivi et ceux qui ne l'avaient pas réalisé.

Résultats :

On observait une réduction moyenne de 44% du nombre d'exacerbations au bout des 5 ans après la thermoplastie bronchique, avec un maintien observé sur toute la durée d'évaluation (51,6% des sujets présentant des exacerbations sévères en pré thermoplastie bronchique, contre 30,9% à 1 an, 23,5% à 2 ans, 34% à 3 ans, 36,4% à 4 ans, 21,6% à 5 ans). Les proportions de participants ayant présenté des exacerbations sévères à chaque année de suivi par rapport à la première année post traitement par thermoplastie bronchique n'étaient pas significativement différentes.

Concernant la sécurité, on notait une diminution du nombre de visites aux urgences pendant les 5 ans. La diminution moyenne de la proportion de patient ayant effectué une visite aux urgences pour des symptômes respiratoires à la fin de l'étude était de 78% en comparaison aux 12 mois précédents la thermoplastie bronchique. Le taux de passage aux urgences à l'issue des 5 ans était diminué de 88% en moyenne. La proportion des sujets ayant présenté des événements indésirables sur le plan respiratoire ou des hospitalisations pour des symptômes respiratoires n'a pas augmenté au cours des 5 années de suivi. Le VEMS pré-bronchodilatateur n'a pas été modifié.

Concernant les modifications dans les traitements de fond, on observait une diminution de 18% de la dose moyenne des CSI à 5 ans, 12% des patients étaient complètement sevrés de BDLA, 9% des sujets étaient sevrés de CSI, et 7% ne prenaient plus de traitement de l'asthme.

L'évaluation radiologique par TDM a porté sur 98 patients. Au bout des 5 ans, 71% des patients n'avaient pas de modification significative radiologique, 14% avaient une amélioration, 15% une détérioration qui concernaient essentiellement le piégeage gazeux, des épaississements de la paroi bronchique. 3% ont présenté de nouvelles bronchectasies. Il n'est pas apparu de lésions d'emphysème ou de bronchiolite oblitérante.

Discussion :

Cette étude rassemblant la plus grande cohorte de patients traités par thermoplastie bronchique montrait donc une amélioration du contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'un asthme sévère persistant avec notamment une diminution maintenue dans le temps de la proportion des patients présentant des exacerbations sévères de 44%.

Le nombre de visites aux urgences pour des symptômes respiratoires était également diminué pendant les 5 ans de suivi, avec une diminution moyenne 78% dans la proportion des sujets effectuant une visite aux urgences pour signes respiratoires.

La sécurité de ce traitement est également supportée par l'absence d'aggravation de la fonction respiratoire, la stabilité du nombre d'hospitalisation, l'absence de modification significative des voies aériennes lors de l'évaluation à la TDM.

Pour des raisons éthiques, la comparaison en double aveugle n'a pas pu être maintenue, et les patients du groupe contrôle ont été exclus. Il semblait en effet difficile de les maintenir dans l'étude compte tenu de l'absence de traitement qui leur a été proposé pendant cette période, et l'absence de possibilité de participer à une autre étude.

La question du phénotype de patients répondeurs n'a pas pu être définie au cours de cette étude, mais reste une question centrale. En effet, chez les patients porteurs d'asthme sévère, à qui la thermoplastie bronchique semble être bénéfique, on a pu constater que les patients répondeurs étaient hétérogènes.

Ces données démontrent donc que la thermoplastie bronchique est une thérapeutique efficace et sûre. L'amélioration du contrôle de l'asthme est maintenue pendant au moins 5 ans et n'apparaissent pas de complications à long terme.

Les critères d'éligibilité pour la thermoplastie bronchique dans les études pivot sont résumés dans le tableau 3. Le tableau 4 synthétise les 3 études pivots.

Critères d'éligibilité pour la thermoplastie bronchique utilisés dans les études pivots
Adulte entre 18 et 65 ans
Asthme avec un traitement de fond associant corticostéroïdes inhalés ($>1000\mu\text{g/j}$ de béclométasone ou équivalent), et bêta-2-mimétiques de longue durée d'action, avec ou sans autre traitement pour l'asthme ; corticostéroïdes oraux $\leq 10\text{mg}$ par jour
Score AQLQ $\leq 6,25$
Non tabagique ≥ 1 an (si ancien fumeur, histoire tabagique < 10 paquets-années)
VEMS post-bronchodilatateur $\geq 65\%$ de la théorique.
Pas d'utilisation excessive de bronchodilatateurs de courte durée d'action (plus de 12 bouffées par jour)
L'absence dans les 12 derniers mois de : ≥ 4 infections respiratoires basses ≥ 4 cures courtes de corticoïdes pour des exacerbations d'asthme ≥ 3 hospitalisations pour des symptômes respiratoires.
L'absence d'antécédent d'intubation pour asthme ou d'hospitalisation en unité de soins intensifs dans les 24 derniers mois
L'absence d'autres maladies respiratoires dont emphysème, dysfonction des cordes vocales, obstruction mécanique des voies aériennes supérieures, mucoviscidose, syndrome d'apnées du sommeil non contrôlé
L'absence de conditions associées à une augmentation des risques associés à une bronchoscopie ou à une anesthésie

Tableau 3 : Résumé des critères d'éligibilité pour la thermoplastie bronchique dans les études pivot

Etude/ Année	Schéma d'étude	Nombre de sujets analysés/sévérité	Procédure	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Résultats : critère principal de jugement	Résultats : critères secondaires
AIR 2007	Multicentrique Randomisée Groupes parallèles	109 (modérée à sévère)	3 séances bronchoscopie réalisées à 3 semaines d'intervalle vs contrôle	18-65 ans VEMS : 65-85% ICS $\geq 200\mu\text{g/j}$ BDLA $\geq 100\mu\text{g/j}$ PC20<8mg Stabilité dans les 6 semaines Non contrôlé si retrait des BDLA	≥ 3 infections nécessitant des antibiotiques Toute infection des voies respiratoires dans les 6 semaines >30mg/j de prednisone	Nombre d'exacerbations légères : diminution significative dans le groupe thermoplastie bronchique.	Diminution du recours aux BDC. Aggravation des événements indésirables dans la période de traitement, puis comparables
RISA 2007	Multicentrique Randomisée Groupes parallèles	32 (sévère)		18-65 ans VEMS : >50% ICS $\geq 200\mu\text{g/j}$ BDLA $\geq 100\mu\text{g/j}$ Hyperréactivité bronchique	> 30mg/j de prednisone Tabac sévère < 1 an Tabac ≥ 10 Paquets-années	Augmentation significative des événements indésirables respiratoires pendant la période de traitement Pas de différence dans la période post traitement	Légère amélioration du Score AQLQ, ACQ, du VEMS pré- bronchodilatation
AIR2 2010	Multicentrique Randomisée Groupes parallèles Placebo	288 (sévère)	3 séances bronchoscopie réalisées à 3 semaines d'intervalle vs bronchoscopie placebo	18-65 ans VEMS $\geq 60\%$ ICS > 1000 $\mu\text{g/j}$ BDLA $\geq 100\mu\text{g/j}$ PC20<8mg AQLQ $\leq 6,25$ Stabilité dans les 4 semaines	CSO $\geq 10\text{mg/j}$ Maladie chronique des sinus Tabagisme non sévère Tabagisme ≥ 10 Paquets-années ≥ 3 hospitalisations pour asthme dans l'année précédente ≥ 4 cure de corticoïdes dans l'année précédente	Légère amélioration du score AQLQ	Réduction de 32% des exacerbations sévères, de 84% des consultations aux urgences, de 66% de l'absentéisme

Tableau 4 : Comparatif des 3 différentes études pivots sur la thermoplastie bronchique

1.7.7 Méta-analyses

1.7.7.1 Cochrane

La revue *Cochrane* avait publié en 2014 une revue avec méta-analyse (59) des 3 études pivot randomisées AIR (53), RISA (55) et AIR 2 (57). Comme pour ces études, l'objectif de cette revue était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques modérés à sévères, rassemblant également les données des études d'extension jusqu'à 5 ans (54,56,58). Les données des études d'extension n'ont pas été combinées aux autres données pour les estimations des effets du traitement par thermoplastie bronchique.

Les critères d'évaluation principaux qui ont été retenus pour cette méta-analyse étaient la qualité de vie évaluée par les questionnaires spécifiques AQLQ, spécifiques à la respiration, ou génériques (une amélioration de 0,5 point de ce score par rapport à la valeur initiale avait été considéré par les auteurs comme cliniquement pertinente), le contrôle de l'asthme par le score ACQ (une amélioration de 0,5 point de ce score par rapport à la valeur initiale avait été considéré par les auteurs comme cliniquement pertinente), le nombre d'exacerbations et les événements secondaires graves. Les critères secondaires étaient les explorations fonctionnelles respiratoires, la consommation médicamenteuse, l'utilisation des médicaments d'urgence, les jours sans symptômes, les jours d'absentéisme et les effets indésirables.

Résultats :

-Critères d'évaluations principaux :

Qualité de vie (score AQLQ) : à 1 an, il y avait une discrète amélioration significative de la qualité de vie des patients du groupe thermoplastie bronchique comparés au groupe contrôle (3 essais, 429 patients, différence moyenne : 0,28 IC95% [0,07 ; 0,5]). Les auteurs ont conclu que l'amélioration de la qualité de vie était non significative devant l'hétérogénéité des études incluses. L'étude AIR 2 était parvenue à montrer une différence significative, mais cliniquement non pertinente (différence dans le score AQLQ de 0,2 entre les 2 groupes, donc inférieure à 0,5 point)

Contrôle de l'asthme (score ACQ) : il n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes d'intervention à un an de suivi (3 essais, 429 patients, ACQ = -0,15 IC 95% [-0,40 ; 0,10]).

Le nombre d'exacerbations : pour l'étude AIR 2, le taux d'exacerbations sévères par patient et par an était plus faible dans le groupe des patients traités par thermoplastie bronchique après 12 mois de traitement par rapport au groupe contrôle. Dans l'étude AIR, il n'y avait

aucune différence significative pour le nombre d'exacerbations sévères par patient et par semaine. Dans le groupe thermoplastie bronchique, une proportion significativement plus faible de sujets avait connu des exacerbations sévères par rapport au groupe contrôle (26% des patients, contre 40%). Dans l'étude AIR 2, il y avait une réduction de la proportion des patients qui se rendaient aux urgences pour des symptômes respiratoires (15,3% dans le groupe placebo contre 8,4% dans le groupe thermoplastie).

Effets indésirables graves : au cours de la période de traitement, les patients ayant été traités par thermoplastie avaient plus de risque d'être hospitalisés pour effets indésirables respiratoires (3 essais, 429 participants ; RR 3,50, IC 95% [1,26 - 9,68]. Il existait en l'occurrence une augmentation d'hospitalisations pendant la période de traitement de 2 à 8%. En revanche, il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes après la période de traitement. Il n'y a pas eu de décès au cours de la période d'étude.

-Critères d'évaluation secondaires :

Exploration fonctionnelle respiratoire : les essais n'avaient montré aucune amélioration significative des paramètres de la fonction respiratoire due à la thermoplastie bronchique à 1 an de suivi. On notait une stabilité du VEMS pendant les 5 ans de suivi, confirmant la sécurité de la thermoplastie bronchique sur la fonction respiratoire à long terme. On notait également dans les années 2 et 3 une amélioration de la réponse à la méthacholine, mais pas au cours de la 1^{ère} année de suivi. Les résultats n'ont pu être interprétés dans les années 4 et 5 devant le manque de suivi important pour le groupe contrôle.

Consommation des médicaments d'urgence : sur les 12 mois de suivi, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes d'intervention en terme d'utilisation des médicaments d'urgence.

Evènements indésirables : la plupart des évènements indésirables expérimentés par les participants du groupe thermoplastie bronchique survenaient dans les jours suivant la procédure et étaient résolus dans les 7 jours.

-Autres résultats des études d'extension :

Dans l'essai RISA, au bout des 5 ans de suivi, les participants traités avaient montré une diminution non significative du nombre de visites aux urgences pendant la période de suivi par rapport à l'année précédant l'intervention (0,12 visites/participant/année, contre 0,36 visites/participant/année). On notait également une diminution du nombre d'hospitalisations par rapport à l'année précédant l'intervention (0,23 hospitalisations/participant/année pendant

5 ans, contre 0,71 hospitalisation/participant/année) (60). Dans l'essai AIR 2, 85,3% des patients avaient été au terme des 5 années de suivi observationnel. Les patients ayant reçu la thermoplastie bronchique avaient montré une diminution maintenue dans le taux d'exacerbations sévères en comparaison à l'année avant l'intervention. La proportion de patients qui avaient eu des exacerbations sévères à chaque année de suivi par rapport à la première année après traitement n'était pas significativement différente. La réduction de la proportion de participants qui avaient des exacerbations sévères dans l'année suivant la thermoplastie bronchique par rapport aux 12 mois précédant a été maintenue pendant la période de suivi (57).

Conclusion des auteurs

Selon les auteurs, l'absence de bronchoscopie placebo pour le groupe contrôle et l'absence d'insu dans deux des trois études soulèvent des questions concernant l'effet placebo. La thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques modérés à sévères fournit un bénéfice clinique modeste en terme de qualité de vie et de taux d'exacerbation, et il n'y avait aucune différence significative dans les scores de contrôle de l'asthme.

La thermoplastie bronchique augmente le risque d'évènements indésirables durant la période de traitement, mais avec un profil de sécurité raisonnable. La qualité globale des éléments de preuve concernant la thermoplastie bronchique est modérée. En conclusion, des données supplémentaires provenant d'essais cliniques et des registres sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action de la thermoplastie bronchique.

1.7.7.2 La méta-analyse de Wu *et al*

Publiée en 2011 (61), elle s'intéressait également aux 3 études (AIR, RISA, et AIR 2), sans pouvoir prendre en compte les données de suivi à 5 ans. Les auteurs avaient conclu que la thermoplastie bronchique semblait prometteuse et bien tolérée à un an de suivi, mais que des études cliniques contrôlées supplémentaires à long terme étaient nécessaires pour poursuivre l'évaluation de l'efficacité et la sécurité.

1.7.8 La thermoplastie en conditions de « vie réelle »

Une étude italienne, parue en 2016 s'est intéressée chez un très faible nombre de sujets à l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique (62). Les patients éligibles étaient des

adultes âgés de 18 à 65 ans, asthmatiques sévères selon les recommandations GINA, nécessitant une corticothérapie inhalée ($ICS > 500 \mu\text{g/j}$ d'équivalent bécloметасone), et un BDLA ($>100 \mu\text{g/jour}$ de salmétérol ou équivalent). Les autres thérapeutiques étaient autorisées, incluant les inhibiteurs des récepteurs aux leucotriènes, l'omalizumab, les anticholinergiques, et les CSO. Les critères d'inclusion étaient les suivants : traitement de fond stable sur les 4 dernières semaines, VEMS pré-bronchodilatateur $> 60\%$ de la valeur théorique. Les sujets étaient évalués 4 semaines avant la 1^{ère} procédure, puis à 6 et 12 mois après la dernière procédure. A chaque visite, un examen physique était réalisé, un questionnaire de qualité de vie (AQLQ), et de contrôle de l'asthme (ACQ) étaient remis, le taux d'exacerbations sévères (celles qui nécessitent une corticothérapie systémique ou un doublement des doses de CSO), et les modifications de la fonction respiratoire étaient recueillies. On s'intéressait également à l'absentéisme professionnel, la gêne dans les activités quotidiennes, les événements indésirables, les passages aux urgences, les hospitalisations et l'utilisation de médicaments d'urgences par rapport à l'année précédente.

Résultats :

Cette étude a inclus 7 patients, tous atteints d'asthme sévère mal contrôlé malgré de fortes doses de CSI (dose moyenne de bécloметасone : $2400 \mu\text{g/j}$), et des LABA. Six patients sur 7 étaient sous corticothérapie orale (48 mg/j d'équivalent prednisone en moyenne). Les sujets ont montré une amélioration significative du score AQLQ qui a augmenté d'une de $3,96 \pm 1,1$ à $4,5 \pm 1,2$ après 6 mois de traitement et à $5,5 \pm 0,6$ à 12 mois ($p=0,0007$). Tous les sujets traités ont montré une amélioration significative du score ACQ, initialement de $2,77 \pm 0,8$ et passé à $1,83 \pm 1,2$ après 6 mois ($p=0,008$) et à $1,5 \pm 0,8$ après 12 mois ($p=0,001$).

Pendant la période post traitement, le nombre d'exacerbations sévères a diminué par rapport à la période initiale ($0,4 \pm 0,8/\text{an}$ contre $4,5 \pm 3,6/\text{an}$). Les doses journalière de CSO sont passées de $10 \pm 8 \text{ mg/j}$ d'équivalent prednisone à $8 \pm 6 \text{ mg/j}$ après 6 mois et à $4 \pm 4 \text{ mg/j}$ après 12 mois de traitement ($p=0,03$). On notait également une diminution du nombre de bouffées de salbutamol par jour, passant de $1,86 \pm 1,7$ à $0,4 \pm 0,8$ après 6 mois ($p=0,002$) et à $0,1 \pm 0,4$ après 12 mois ($p=0,008$). Il n'y a pas eu de visite aux urgences ni d'hospitalisation dans l'année suivant la thermoplastie bronchique. Comme il était prévu, il n'y a pas eu de modification significative au niveau des EFR. Il n'y a pas eu non plus d'événement indésirable majeur, excepté une atelectasie causée par un bouchon fibrineux qui s'est rapidement améliorée (63).

1.7.9 Rapport coût-efficacité

Deux études se sont intéressées au rapport de coût efficacité de la thermoplastie bronchique, et il semblerait que la thermoplastie bronchique soit un traitement coût efficace (64,65). L'étude parue en 2016 dans la revue Plos One s'est intéressée au rapport de coût efficacité de la thermoplastie bronchique, comparée à l'omalizumab, et le traitement standard chez des patients asthmatiques modérés à sévères (64). Bien qu'il y ait des incertitudes concernant l'efficacité de la thermoplastie bronchique, l'étude suggère qu'elle pourrait être un traitement coût efficace par rapport aux deux autres traitements comparés. Selon les auteurs, l'omalizumab comme le suggéraient les études précédentes, n'était pas considéré comme un traitement coût efficace (66,67).

1.7.10 Place de la thermoplastie bronchique

La thermoplastie bronchique ne modifierait pas la prise en charge des patients asthmatiques en ce qui concerne l'utilisation des médicaments (corticoïdes et bronchodilatateurs). Elle serait davantage une option alternative dans le traitement de l'asthme sévère persistant chez les patients âgés de plus de 18 ans et dont l'asthme n'est pas contrôlé par les corticoïdes inhalés ou BDLA et/ou par l'omalizumab. Elle est incluse dans les proposition de prise en charge GINA depuis 2014, et est incluse dans les propositions de l'ERS/ATS 2014 (68).

1.7.11 Objectifs de notre étude

En France, la thermoplastie bronchique n'a pu être évaluée que dans le cadre de protocoles, auxquels on pourrait parfois reprocher de s'éloigner de la pratique clinique courante, ou de conditions de « vie réelle ». Notre étude a donc pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé depuis sa mise en place à Nantes.

2 Matériels et méthodes :

2.1 Schéma de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, menée au CHU de Nantes.

2.2 Population

Nous avons étudié tous les patients ayant bénéficié de la thermoplastie bronchique au CHU de Nantes depuis sa mise en place en 2015. Les sujets éligibles à la thermoplastie bronchique étaient des adultes dont âgés de 18 à 65 ans, atteints d'un asthme sévère selon les critères du GINA (stade 4 ou 5) non contrôlé malgré de fortes doses de CSI ($>1000 \mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométasone), et des BDLA. Les autres traitements de l'asthme étaient autorisés, incluant la corticothérapie systémique sans limitation de dose journalière, les agonistes des récepteurs aux leucotriènes, les anticholinergiques, l'omalizumab, ou une antibiothérapie par macrolides à visée anti-inflammatoire. Les patients devaient être non-fumeurs actifs, mais les anciens fumeurs pouvaient être pris en charge sans limite de tabagisme cumulé, ce qui diffère des études habituellement menées dans l'asthme sévère, qui excluent les ex-fumeurs cumulant un tabagisme > 10 PA. Les seuls critères d'exclusions étaient les contre-indications absolues à la thermoplastie bronchique : un asthme menaçant, l'utilisation d'anticoagulants, la présence de maladies respiratoires associées comme l'emphysème.

2.3 Données recueillies

Nous avons colligé les données des patients traités par thermoplastie bronchique de mars 2015 à septembre 2017 au CHU de Nantes.

2.3.1 Données démographiques

- Sexe
- Statut tabagique et quantification en paquets-années
- Profession, exposition à des toxiques

-Terrain atopique

2.3.2 Données sur la maladie asthmatique

- Date de diagnostic d'asthme
- Etiologie de l'asthme, histoire de l'asthme
- Comorbidités
- Antécédents d'asthme aigu grave

2.3.3 Avant la thermoplastie bronchique

- Traitement habituel inhalé et non inhalé.
- Dose de corticoïdes oraux
- Au cours des 12 derniers mois, le nombre d'exacerbations, le nombre de consultations aux urgences pour symptômes respiratoires, le nombre d'hospitalisations pour symptômes respiratoires
- Nombre de jours d'arrêt de travail pour des symptômes respiratoires en rapport avec l'asthme
- Score de contrôle de l'asthme ACQ, score de qualité de vie AQLQ
- Débit expiratoire de pointe (DEP)
- Le VEMS pré-bronchodilatation

En per-procédure, on recueillait le nombre d'activations réalisées.

2.3.4 Après la thermoplastie bronchique

- Présence d'évènements indésirables dans les 3 semaines suivant la thermoplastie bronchique
- Traitement
- Dose de corticoïdes oraux
- Scores ACQ et AQLQ
- Au cours des 12 derniers mois, le nombre d'exacerbations, le nombre de consultations aux urgences, le nombre d'hospitalisations pour symptômes respiratoires
- Le DEP
- Le VEMS pré-bronchodilatation

2.4 Description

2.4.1 Description du matériel

Les endoscopes utilisés étaient des vidéos endoscopes du fabricant Fujifilm (**Figure 15**)

Le matériel utilisé pour l'administration de radiofréquence était le système AlairTM, utilisé pour les études pivots. Il comprend un cathéter, un générateur de radiofréquences et une pédale d'activation (**Figure 7**).



Figure 15 : Endoscope Fujifilm modèle standard avec vidéo utilisé pendant l'étude

2.4.2 Protocole de thermoplastie bronchique

Tous les patients recevaient 3 séances de thermoplastie bronchique, chacune espacée d'au moins 3 semaines, selon la procédure utilisée dans toutes les études pivot et le schéma recommandé par le fabricant. Le lobe inférieur droit était tout d'abord traité, puis lors de la deuxième séance le lobe inférieur gauche, et enfin lors de la troisième séance les 2 lobes supérieurs. Les lobes moyens n'étaient jamais traités.

2.4.3 Préparation avant la procédure

Tous les sujets ont été vus en consultation pré-procédure par un médecin pneumologue spécialiste de l'asthme sévère afin de leur expliquer le déroulement de la procédure, les effets attendus et les événements indésirables possibles. De manière systématique, et comme avant toute intervention programmée nécessitant une anesthésie générale, une consultation était également réalisée auprès d'un médecin anesthésiste.

La veille de la procédure, les patients étaient hospitalisés en pneumologie la veille de la procédure, où ils étaient réévalués, afin de s'assurer de l'absence de contre-indication à la réalisation d'une séance de thermoplastie. En cas de déséquilibre important de l'asthme ou de

la constatation de la présence d'une infection active, la séance était reportée. Chaque patient recevait 50 mg/j de prednisone 3 jours avant la séance, et le jour de la procédure.

2.4.4 Déroulement de la procédure

La thermoplastie bronchique est réalisée par voie endoscopique au bloc opératoire, par des endoscopistes expérimentés, sous anesthésie générale, associée à une anesthésie locale par lidocaïne. L'introduction du bronchoscope était réalisée par la sonde d'intubation oro-trachéale. La procédure suivait ensuite le même déroulement que dans les protocoles décrits précédemment. Les activations étaient rigoureusement reportées sur une carte d'arbre bronchique et le nombre d'activations colligé (**Figure 8**).

2.4.5 Après la procédure

Après chaque procédure, les patients étaient surveillés pendant 24 heures aux soins intensifs du service de pneumologie, et recevaient 50 mg/j de prednisone les 2 jours suivants pour limiter le risque d'aggravation transitoire des symptômes respiratoire, comme décrit dans la littérature.

A la fin du traitement, les patients étaient revus à 3 mois en hospitalisation de jour, pour une évaluation et la réalisation d'une TDM thoracique systématique avec coupes en inspiration et expiration. Ils étaient ensuite suivis par leur pneumologue habituel et étaient revus dans le service en consultation à 1 an.

De manière à recueillir un maximum d'informations dans le cadre de ce travail, une évaluation téléphonique en août 2017 a été effectuée par l'auteur de ce manuscrit. Les paramètres alors relevés étaient :

- La présence ou non d'une exacerbation actuelle
- La dose de corticothérapie minimale permettant un contrôle de l'asthme.
- Le nombre d'exacerbations sur les 12 derniers mois, de consultations aux urgences et/ou d'hospitalisations pour symptômes respiratoires
- La consommation de BDCA par mois
- Le score de contrôle de l'asthme ACQ-6
- L'absentéisme professionnel en rapport avec des symptômes respiratoires
- Le DEP habituel
- Une note de satisfaction sur 20 en rapport avec le traitement par thermoplastie bronchique

-Une question systématique pour savoir si les patients recommanderaient ce traitement à leurs proches.

2.4.6 Statistiques

En raison du faible effectif dont nous disposons à travers cette étude, nous ne pouvions pas réaliser de statistiques mais nous avons effectué une analyse descriptive les données recueillies.

3 Résultats

3.1 Patient 1

Patient de 59 ans, ayant un asthme diagnostiqué en 2008, dans le cadre d'un syndrome de Fernand Widal (associé à une allergie à l'aspirine et une polypose naso-sinusienne.), ancien fumeur, avec un tabagisme évalué à 15 paquets-années (PA), sevré depuis 15 ans. Il travaillait dans une imprimerie, mais était en invalidité depuis 2013 du fait de son asthme. Il n'avait pas d'exposition professionnelle authentifiée, ni d'allergie. Il recevait un traitement inhalé associant béclométasone, formotérol, tiotropium, et salbutamol à la demande, des anticorps monoclonaux anti-IgE par omalizumab depuis 2013, et une corticothérapie systémique par prednisone à 15 mg/j, dose minimale efficace pour le contrôle de son asthme.

Au cours des 12 mois précédant la thermoplastie, il avait présenté 18 épisodes d'exacerbations, il avait consulté 2 fois au service d'accueil des urgences : ces 2 recours avaient chacun abouti à une hospitalisation dont une en unité de soins intensifs de pneumologie (USIP). Il n'avait pas nécessité de recours à une ventilation mécanique.

Lors de la consultation pré-procédure, son asthme était bien contrôlé, le patient relativement peu gêné dans ses activités quotidiennes, le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 Juniper était à 0,42 (pour un seuil de contrôle de l'asthme inférieur à 1,5). Le DEP était à 550 L/min et le VEMS à 2840 mL soit 95% de la théorique.

Pour la première séance, le 25 mars 2015, l'asthme était stabilisé avec un DEP à 560 L/min. En revanche, on notait dans les 24 heures suivant la séance de thermoplastie une discrète aggravation des symptômes respiratoires avec un DEP à 350 L/min, s'améliorant rapidement sous bêta2 mimétiques de courte durée d'action, et corticothérapie systémique. Les deuxième et troisième séances s'étaient déroulées sans complication chez un patient stable avec un DEP post procédure à 600 L/min (VEMS à 3150 mL et 3000 mL soit 107% et 101% de la théorique).

Lors de la visite de réévaluation à 3 mois de la dernière séance de thermoplastie, le patient n'avait pas modifié son traitement habituel et prenait toujours 15 mg/j de prednisone. Il disait avoir une qualité de vie satisfaisante depuis la thermoplastie bronchique. Il n'avait présenté aucun épisode d'exacerbation. Le score ACQ-7 était à 0,14. Le DEP était mesuré à 530 L/min, le VEMS à 3030 mL soit 103% de la théorique. La TDM thoracique réalisée avec des

séquences en inspiration et expiration retrouvait un calibre bronchique satisfaisant, sans syndrome bronchique, ni piégeage expiratoire.

Lors de la consultation 6 mois après la thermoplastie, l'asthme était stable. Le patient n'avait pas présenté d'exacerbation, sous 10 mg/j de prednisone, et utilisait rarement les BDCA. Le VEMS était à 3160 mL soit 106% de la théorique. La corticothérapie orale jusqu'à 5 mg/j de prednisone, et l'omalizumab poursuivi jusqu'en mai 2016. A l'été 2016, soit 16 mois après la thermoplastie, il présenta 3 exacerbations imposant le recours à des cures courtes de corticothérapie. La corticothérapie orale était par la suite maintenue à 5 mg/j au long cours.

En août 2017, à 28 mois de la thermoplastie, lors de la réévaluation téléphonique, le score ACQ-6 était à 2, mais la dernière exacerbation avait eu lieu 2 semaines auparavant. Le patient avait présenté 12 exacerbations par an, sans avoir recours à une consultation aux urgences, ni avoir nécessité d'hospitalisation pour des symptômes respiratoires. La corticothérapie orale était toujours à 5 mg/j de prednisone. Le patient était toujours en invalidité. Il se disait satisfait du traitement par thermoplastie bronchique, avec une note de satisfaction à 15/20, et il la recommanderait à un proche.

3.2 Patient 2

Homme de 46 ans, originaire de Cuba, en France depuis 2001, souffrant d'asthme apparu tardivement dans les suites d'une infection grippale A, et associé à une polypose nasosinusienne, et une intolérance à l'aspirine s'inscrivant dans un syndrome de Widal. Il présentait un terrain atopique depuis l'enfance, sans symptôme respiratoire. Il était exposé à des poussières dans le cadre de sa profession (responsable en maçonnerie) et se trouvait fréquemment gêné dans sa pratique professionnelle, occasionnant des exacerbations de son asthme, malgré le port d'un masque. Ancien fumeur, sevré depuis dix ans, son tabagisme était évalué à 8,5 PA. Son traitement de fond comprenait une corticothérapie inhalée par béclométhasone à la posologie de 1600 µg/j, associée à formoterol, tiotropium, montelukast, un anti-histaminique, des anticorps monoclonaux anti IgE par omalizumab, et une corticothérapie systémique avec une dose minimale efficace de prednisone à 15 mg/j.

Au cours des 12 derniers mois, il avait présenté au moins un épisode d'exacerbation par mois (soit 12 par an), dont 5 épisodes sévères. Il avait été hospitalisé une fois en unité de soins

intensifs de pneumologie, sans avoir recours à une ventilation mécanique. Il déclarait consommer environ 2 flacons de BDCA par mois et avait eu environ 2 mois d'arrêt de travail cumulés sur les 12 mois précédents. Lors de la consultation pré -procédure, son asthme était mal contrôlé avec un score ACQ-7 à 3,14, et un score AQLQ à 4,7. Le DEP était à 430 L/min (77% de la théorique), le VEMS à 1870 mL soit 50% de la théorique.

La première séance se déroula sans complication et eu lieu le 4 septembre 2015, en suivant le protocole habituel. Il n'y eu pas de complication. Au total, 38 activations avaient été réalisées au niveau du lobe inférieur droit, et 40 au niveau du lobe inférieur gauche lors de la deuxième. A la troisième séance, le score ACQ-7 était à 0,42, le DEP est à 520 L/min en pré-procédure, et à 440 L/min après, sans recrudescence des symptômes respiratoires au décours. 75 activations avaient été réalisées au niveau des 2 lobes supérieurs.

Lors de la visite de réévaluation à 3 mois, le patient rapportait un épisode d'exacerbation d'origine infectieuse. La corticothérapie orale était maintenue à 15 mg/j de prednisone. Le patient exprimait une amélioration clinique depuis la thermoplastie. Cependant, le DEP était abaissé à 340 L/min soit 49% de la théorique, et le VEMS est à 1810 mL soit 49% de la théorique. La TDM thoracique retrouvait un épaississement des parois bronchiques diffus avec bronchectasies focales et comblements endobronchiques, sans imagerie antérieure pour comparer l'évolution. Il n'existait pas de piégeage franc.

A 6 mois des séances de thermoplastie, le patient rapportait un nouvel épisode d'exacerbation. Il s'estimait amélioré au niveau de sa qualité de vie et avait pu voyager à Cuba, projet inenvisageable auparavant compte tenue de l'instabilité de son asthme. Concernant son traitement, la corticothérapie orale avait pu être diminuée à 5 mg/j de prednisone. Le score ACQ-7 était à 1, le DEP à 450 L/min, et on retrouvait un syndrome obstructif persistant avec un VEMS à 1850 mL soit 50% de la théorique.

En juin 2016, soit 9 mois après la thermoplastie bronchique, l'omalizumab avait été arrêté. Il présenta pendant cette période, 3 épisodes d'exacerbations dont 2 épisodes d'asthme aigu grave nécessitant une fois le recours à une ventilation invasive

A 14 mois du traitement par thermoplastie bronchique, un traitement par anticorps monoclonal anti-IL5 fut introduit (mepolizumab) non encore commercialisé a été administré par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation. Lors de la consultation, l'asthme n'était pas contrôlé avec des réveils nocturnes, des symptômes diurnes et nocturnes, une limitation des activités quotidiennes, et une utilisation quotidienne des BDCA. La corticothérapie était à 10 mg/j de prednisone, le DEP à 310 L/min, le VEMS à 1260 mL soit

34% de la théorique évocateur d'une exacerbation devant laquelle une cure courte de corticoïdes oraux fut réalisée.

Lors de la réévaluation téléphonique, en août 2017, soit 23 mois après la thermoplastie bronchique, le patient se sentait mieux, sa gêne principale était une gêne respiratoire à l'effort, il poursuivait son travail, sans avoir nécessité d'arrêt de travail dans les 12 derniers mois. Il présentait tout de même une exacerbation par mois environ, sans consultation aux urgences, ni hospitalisation. La corticothérapie était poursuivie à 10 mg/j, sans autre modification de son traitement de fond. Le score ACQ-6 était à 0,83. Il se disait satisfait de la thermoplastie bronchique (note d'évaluation à 15/20), et la recommanderait à un proche. Il avait de nouveau pu voyager à nouveau à Cuba pendant 3 semaines, sans aucun problème respiratoire.

3.3 Patient 3

Patient de 54 ans de sexe masculin, couvreur zingueur, aux antécédents de reflux gastro-œsophagien (RGO) traité par inhibiteurs de la pompe à protons. Ancien fumeur, sevré depuis 23 ans, son tabagisme était évalué à 15 PA. Le diagnostic d'asthme, avec hyperéosinophilie sanguine avait été porté 10 ans auparavant, à la suite d'une exacerbation sévère, sans notion de terrain atopique. Son traitement associait une association béclométasone, formoterol, un anticholinergique à fortes doses, une corticothérapie orale à 10 mg/j de prednisone.

Lors de la consultation pré-procédure, le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 était à 2,7 révélant un asthme non contrôlé ; le score de qualité de vie AQLQ à 4,1, le DEP à 420 L/min, et le VEMS à 2689 mL soit 87% de la théorique. Au cours des 12 mois précédents, il avait présenté 5 exacerbations, n'avait pas consulté au service d'accueil des urgences, n'avait pas été hospitalisé. Il consommait en moyenne 3 flacons de BDCA par mois, et avait eu environ 120 jours cumulés d'arrêt de travail.

La première séance eut lieu le 17 septembre 2015 ; on réalisa 47 activations, sans complication au décours. Il présenta dans les suites des deuxième (68 activations) et troisième (78 activations) séances, une légère exacerbation d'évolution à chaque fois rapidement favorable.

Lors de la réévaluation clinique 3 mois après la procédure, il rapportait une nouvelle exacerbation. La corticothérapie orale était à 5 mg/j. L'auscultation retrouvait des sibilants.

Le score ACQ7 était à 3, le DEP à 380 L/min, le VEMS à 2300 mL soit 76% de la théorique. La TDM thoracique réalisée alors montrait un épaississement pariétal bronchique lobaire supérieur, moyen et lingulaire associé à quelques bronchiolectasies, stables par rapport à un examen de référence. Il existait un piégeage expiratoire sous segmentaire prédominant au lobe supérieur droit.

A 18 mois de la thermoplastie, le patient rapportait 3 exacerbations de son asthme dans l'année précédente, sans avoir recours à une consultation aux urgences, ni hospitalisation. Il poursuivait son activité professionnelle, et recevait une corticothérapie orale par prednisone à 10 mg/j, sans modification de ses autres traitements de fond. Le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 était à 2,43. L'auscultation était sans particularité, le DEP à 600 L/min. Les EFR retrouvaient un VEMS à 3561 mL soit 84% de la théorique, avec une épreuve de réversibilité positive. La corticothérapie orale était maintenue à dose identique.

Lors de l'évaluation téléphonique d'août 2017, soit 23 mois après le traitement, le patient poursuivait une corticothérapie à 10 mg/j de prednisone, stable. Il avait présenté 3 épisodes d'exacerbations simples au cours des 12 derniers mois, son score ACQ-6 était élevé à 2,33. Il ressentait une amélioration de sa qualité de vie, et notamment n'avait plus d'arrêt de travail. Il évaluait sa satisfaction de la thermoplastie à 15/20, et recommanderait ce traitement à un proche.

3.4 Patient 4

Patient de 43 ans, non tabagique, aide-soignant, atteint d'un asthme sévère dans un contexte de syndrome de Brooks ou syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (Reactive Airways Dysfunction Syndrome : RADS) suite à l'inhalation massive en 2012 de vapeurs chlorées dans le cadre de l'exercice de sa profession. Il n'avait auparavant aucun antécédent respiratoire ni allergique. Il existait des antécédents familiaux d'asthme chez son frère, sa mère, et son fils, tous d'origine allergique. Son traitement comprenait une association de béclométasone (1600 µg/j) et formotérol, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, une corticothérapie systémique avec une dose minimale à 25 mg/j de prednisone, et des nébulisations quotidiennes de salbutamol. Un traitement par omalizumab avait été introduit, sans efficacité.

Lors de la consultation d'évaluation avant procédure, le score ACQ-7 était à 1,86, le score AQLQ à 6,1, le DEP à 590 L/min, le VEMS à 4590 mL soit 116% de la théorique. Au cours des 12 mois précédents, il avait présenté 5 épisodes d'exacerbation occasionnant à chaque fois une hospitalisation après passage aux urgences. Dans un cas, il s'agissait d'un asthme aigu grave (AAG), hospitalisé en réanimation sans recourir à la ventilation mécanique. Il totalisait 105 jours d'arrêt de travail sur les 12 derniers mois.

La première séance eut lieu le 9 avril 2015 selon le protocole mis en place. 67 activations furent réalisées. Le DEP de sortie était à 550 L/min. Après la deuxième séance (69 activations), il présenta un épisode d'exacerbation (chute du DEP à 120 L/min) entraînant une consultation aux urgences et la majoration de la corticothérapie systémique. La troisième séance se déroula sans complication (76 activations).

Dans les 6 mois qui suivirent la thermoplastie, le patient présenta 5 épisodes d'exacerbations nécessitant à chaque fois une hospitalisation ; une hospitalisation révéla une embolie pulmonaire ; une autre occasionna un passage en réanimation avec nécessité d'une ventilation invasive sur un AAG.

Par la suite, le traitement de fond fut enrichi d'un anticholinergique, d'un macrolide à visée anti-inflammatoire, et, devant un retentissement thymique important et un contrôle insuffisant des paramètres psychologiques d'un traitement anti-dépresseur et anxiolytique, permettant une diminution des exacerbations sur les 6 derniers mois de l'année après la thermoplastie.

A un an de la thermoplastie bronchique, le DEP était mesuré à 550 L/min, le VEMS à 4080 mL soit 104% de la théorique.

Le début de la deuxième année après la thermoplastie fut marqué par 5 nouveaux épisodes d'exacerbations, dont une hospitalisation en réanimation pour un AAG, sans recours à la ventilation mécanique.

Lors de la réévaluation téléphonique en août 2017, soit 29 mois après la thermoplastie, il rapportait sur les 12 derniers mois 4 exacerbations, aucune consultation aux urgences ni hospitalisation et totalisait 14 jours d'arrêt de travail. La corticothérapie orale était à 25 mg/j, et le score ACQ-6 à 2. Son évaluation de la thermoplastie était à 10/20, s'estimant déçu des résultats par rapport à ses attentes, mais il la recommanderait à un proche.

3.5 Patient 5

Patient de 29 ans, obèse (IMC à 30 kg/m²), ancien fumeur, sevré depuis 10 ans et dont le tabagisme était évalué à 8 PA. Il était atteint d'un asthme sévère, diagnostiqué à l'âge de 3 ans, associé à une intolérance à l'aspirine, et une polypose naso sinusienne, non opérée, s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Fernand Widal. Il présentait également un terrain allergique objectivé par des tests allergologiques. Une désensibilisation avait été initiée, mais interrompue par le patient devant un traitement qu'il jugeait trop contraignant et une absence de bénéfice. Il travaillait comme ouvrier dans une usine fabriquant de la pâte feuilletée, sans argument pour une aggravation professionnelle de son asthme. Il totalisait 3 mois d'arrêt de travail au cours des 12 mois précédents. Son traitement comprenait une association de béclométasone (900 µg/j) et formotérol associées à motelukast, des corticoïdes par voie nasale, un traitement par omalizumab (introduit depuis l'année 2013), et une corticothérapie systémique avec une dose minimale à environ 10 mg/j de prednisone.

Lors de la consultation pré-procédure, son asthme était insuffisamment contrôlé avec un score ACQ-7 à 3,57. L'auscultation pulmonaire ne mettait pas en évidence de sibilants. Le DEP était à 590 L/min pour une théorique à 610 L/min, le VEMS à 1950 mL soit 45% de la théorique avec une réversibilité sous bronchodilatateurs de courte durée d'action, le rapport de Tiffeneau était à 0,47. La TDM thoracique retrouvait de discrètes bronchectasies paraissant proximales sans dilatation bronchique en distalité, ni syndrome interstitiel. Cet examen paraissait stable par rapport à un scanner antérieur. Durant les 12 mois précédents, le patient avait présenté 4 épisodes d'exacerbation dont une nécessitant une consultation aux urgences, et avait par la suite été hospitalisé dans un service de pneumologie conventionnel. Il totalisait 3 mois d'arrêt de travail sur les 12 derniers mois, en rapport avec sa maladie asthmatique.

La première séance de thermoplastie bronchique eut lieu le 21 avril 2016, suivant le protocole mis en place, le VEMS était à 2490mL soit 58% de la théorique. 60 activations furent réalisées, la muqueuse était alors inflammatoire et saignait facilement au contact de la sonde. En post procédure immédiate, il présenta une exacerbation légère, cédant avec les traitements habituels. Le DEP à la sortie était à 550 L/min.

La deuxième séance fut reportée, et réalisée 8 semaines plus tard devant une instabilité de son asthme nécessitant une majoration de la corticothérapie lors du rendez-vous initial, avec un VEMS abaissé à 37% de la théorique. Lors de la deuxième séance, 69 activations furent

réalisées. Il existait de nouveau une discrète exacerbation dans les 24 heures suivant la procédure.

La troisième séance se déroula sans complication immédiate, ni au décours, avec 65 activations. Le DEP pré-procédure était à 550L/min et à 500 L/min en post procédure, le VEMS à 2480mL soit 58% de la théorique.

14 jours après la dernière séance de thermoplastie bronchique, le patient présenta des épisodes d'hémoptysie, avec un DEP abaissé à 400 L/min. La TDM thoracique réalisée dans ce contexte retrouvait des infiltrats en verre dépoli et des comblements endobronchiques dans la lingula (territoire traité lors de la dernière séance de thermoplastie bronchique) et quelques dilatations des bronches focales, absentes sur la TDM précédente. Une antibiothérapie fut introduite associée à une majoration de la corticothérapie permettant une amélioration de la symptomatologie, et un retour à domicile.

Lors de la réévaluation systématique à 3 mois de la thermoplastie bronchique, le patient poursuivait son traitement de fond à l'identique, avec notamment une corticothérapie à 20 mg/j de prednisone. Il n'avait pas présenté d'épisode d'exacerbation. Le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 était à 1,42. Le VEMS s'était amélioré, à 3360 mL soit 78% de la théorique avec un rapport de Tiffeneau à 0,53, tandis que le DEP était à 630 L/min. La TDM thoracique réalisée mettait en évidence la persistance de quelques dilatations des bronches proximales et une disparition des comblements endobronchiques, sans verre dépoli. La corticothérapie orale était alors diminuée à 15mg/j.

Les corticoïdes furent par la suite diminués à 10 mg/j 12 mois après le traitement devant l'absence de nouvelle exacerbation. Le contrôle de l'asthme était satisfaisant avec un DEP à 630 L/min et un VEMS à 2720 mL soit 64% de la théorique.

En août 2017, soit 16 mois après la thermoplastie bronchique, lors de la réévaluation téléphonique, le patient recevait toujours 10 mg/j de prednisone, et disait avoir présenté au cours des 12 mois précédents, 3 épisodes d'exacerbation, sans consultation aux urgences ni hospitalisation pour symptôme respiratoire. Il n'avait pas eu besoin d'arrêt de travail. Le score ACQ-6 était à 1,5, le DEP à 600 L/min. Le score de satisfaction de la thermoplastie bronchique était de 17/20, et il la recommanderait à l'un de ses proches.

3.6 Patient 6

Patiente de 59 ans, non tabagique, atteinte d'asthme depuis l'âge de 20 ans. Elle présentait un terrain allergique avec une sensibilisation importante pour les acariens, les poils de chat, et de chien. Il n'y avait pas d'exposition professionnelle notable chez cette secrétaire comptable. Ses symptômes asthmatiques étaient atypiques avec une toux et un encombrement chronique, accompagnés de sécrétions très épaisses verdâtres, et des bouchons muqueux constatés lors des fibroscopies réalisées. Un bilan avait été réalisé dès son enfance devant la présence d'un syndrome bronchique, éliminant une mucoviscidose et une dyskinésie ciliaire, et plus récemment une aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Elle avait subi 10 ans auparavant une lobectomie moyenne sur des troubles ventilatoires (l'examen anatomopathologique retrouvant des ectasies bronchiques localisées) ayant permis d'améliorer transitoirement ses symptômes. Elle était également atteinte d'un RGO sous inhibiteurs de la pompe à protons, et d'une sinusite chronique au niveau maxillaire et sphénoïdal.

Lors de la consultation pré-procédure, elle suivait un traitement par une association béclométasone et formotérol, associée à montelukast, des corticoïdes par voie nasale, un traitement par omalizumab (introduit depuis l'année 2013), et une corticothérapie systémique avec une dose seuil à environ 20 mg/j de prednisone. Un traitement par tiotropium et azithromycine avait également été introduit, mais jugé inefficace.

Au cours des 12 mois précédents, elle avait présenté 10 épisodes d'exacerbations, sans avoir recours à un passage aux urgences ni hospitalisation pour des symptômes respiratoires.

Cliniquement, lors de la visite pré-procédure, on retrouvait un score ACQ-7 à 4,42, un VEMS à 74% de la théorique en pré-bronchodilatation remontant à 90% après bronchodilatateurs, le DEP était quant à lui abaissé à 260 L/min.

La première séance de thermoplastie eut lieu le 18 mai 2017, suivant le protocole habituel. Le VEMS était à 81 % de la théorique, le DEP à 240 L/min. La procédure comprenant 50 activations fut marquée par des saignements significatifs de la muqueuse bronchique aux endroits traités. Elle présenta par la suite des crachats hémoptoïques persistants jusqu'à 7 jours après la séance. 5 jours avant la deuxième séance, elle présenta une exacerbation améliorée par la majoration des corticoïdes en pré-procédure. Les deuxième et troisième séances où 45 et 49 activations furent respectivement réalisées, retrouvaient des saignements locaux modérés également, et dans les suites des crachats hémoptoïques les jours suivant, cédant spontanément en 7 jours.

Lors de la visite d'évaluation à 3 mois, en août 2017, la patiente n'avait pas présenté d'épisode d'exacerbation et notait une franche amélioration de ses symptômes respiratoires (diminution de la dyspnée, et des sécrétions) dès le mois ayant suivi la thermoplastie. Cependant, elle décrivait aussi une dégradation de son état respiratoire suite à la baisse de la corticothérapie orale à 15 mg/j. Le reste du traitement n'avait pas été modifié. Le score ACQ-6 retrouvait en effet un contrôle insuffisant de l'asthme à 3,43. Le DEP était mesuré à 240L/min et le VEMS était à 68% de la théorique. La corticothérapie fut donc réaugmentée à 20mg/j. La patiente évaluait la thermoplastie à 14/20, et la recommanderait à un de ses proches.

3.7 Synthèse du suivi des patients

Le tableau 5 résume les caractéristiques initiales des patients, avant traitement par thermoplastie bronchique.

Le tableau 6 récapitule les complications survenues pendant la période de traitement, soit dans les 3 semaines suivant chaque procédure.

L'évolution du nombre d'exacerbations, de consultations aux service d'accueil des urgences, d'hospitalisation en service de pneumologie conventionnelle, ou le recours aux USIP est résumée dans le tableau 7.

Le tableau 8 suit l'évolution des posologies de corticothérapie orale, ainsi que le score de contrôle de l'asthme ACQ avant la thermoplastie bronchique jusqu'à l'évaluation téléphonique d'août 2017. Le tableau 9 résume l'évolution de l'absentéisme, et le tableau 10 celle du VEMS et DEP.

Sujet	Age/Sexe	Etiologie asthme	Tabac*	Omalizumab	Corticoïdes oraux	ACQ7	Exacerbations /an	SAU (/an)	HC (/an)	USIP (/an)	VEMS (% théorique)	DEP	Absentéisme
1	59 ans/M	Sd Widal	15 PA	Oui	15 mg/j	0,43	18	2	2	1	95 %	550L/min soit 106 %	En invalidité
2	46 ans/M	Allergique + Widal	8,5 PA	Oui	15 mg/j	3,14	12	1	1	1	50 %	465L/min soit 90 %	60 j
3	54 ans/M	Tardif non allergique	15PA	Non	17,5 mg/j	2,17	5	0	0	0	89 %	420L/min	120 j
4	43 ans/M	RADS	Non fumeur	Non	25 mg/j	1,86	5	5	5	0	116 %	590L/min soit 103 %	105 j
5	29 ans/M	Allergique Sd Widal	8 PA	Oui	10 mg/j	3,57	4	1	1	0	45 %	590L/min soit 96 %	90 j
6	49 ans/F	allergique, sécrétant	Non fumeur	Non	10 mg/j	4,42	10	0	0	0	74 %	260L/min	nc

Tableau 5 : Caractéristiques initiales des 6 patients.

M : masculin ; F : féminin ; SAU : consultation au service d'accueil des urgences ; HC : hospitalisation en service conventionnel ; USIP : Hospitalisation en unité de soins intensifs de pneumologie ou en réanimation

*Tous les patients étaient sevrés depuis plus d'un an

Sujet	Age/Sexe	Complications		
		Séance 1	Séance 2	Séance 3
1	59 ans/M	1 exacerbation	0	0
2	46 ans/M	0	0	0
3	54 ans/M	0	0	1 exacerbation
4	43 ans/M	0	1 exacerbation, passage aux urgences	0
5	29 ans/M	1 exacerbation	1 exacerbation	1 hémoptysie
6	49 ans/F	1 hémoptysie 1 exacerbation	1 hémoptysie	1 hémoptysie

Tableau 6 : Complications survenant dans la période de traitement.

Sujet	Avant la thermoplastie bronchique (évaluation sur les 12 derniers mois)				A 6 mois (évaluation depuis la thermoplastie)				Réévaluation en août 2017 (évaluation sur les 12 derniers mois)			
	Exacerbation	SAU	HC	USIP	Exacerbation	Urg	HC	USIP	Exacerbation	SAU	HC	Dont USIP
1	18	2	1	1	1	0	0	0	12	0	0	0
2	12	1	0	1	1	0	0	0	12	0	0	0
3	5	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
4	5	5	5	0	5	5	4	1	4	0	0	0
5	4	1	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0

Tableau 7 : Evolution du nombre d'exacerbations, de consultations aux urgences (SAU), d'hospitalisations en service conventionnel (HC), et d'hospitalisations en unité de soins intensifs de pneumologie (USIP)

Sujet	Prednisone			ACQ-7		ACQ-6
	Avant thermoplastie	A 6 mois	Août 2017	Avant thermoplastie	A 6 mois	Août 2017
1	15 mg/j	5 mg/j	5 mg/j	0,43	0,14	2
2	15 mg/j	5 mg/j	10mg/j	3,14	1	0,83
3	17,5 mg/j	10mg/j	10 mg/j	2,17	2,47	2,3
4	25mg/j	45mg/j	40mg/j	1,86	NC	2
5	10mg/j	10 mg/j	10 mg/j	3,57	1,42	1,5

Tableau 8 : Evolution des posologies de la corticothérapie et du score ACQ

Sujet	Absentéisme sur les 12 derniers mois	
	Avant la thermoplastie	Août 2017
1	En invalidité	En invalidité
2	60 j	0 j
3	120 j	0 j
4	105 j	14J
5	90 j	0 j

Tableau 9 : Evolution de l'absentéisme

Sujet	VEMS (% de la théorique)			DEP		
	Avant la thermoplastie	A 6 mois	A plus d' un an	Avant la thermoplastie	A 6 mois	A plus d'un an
1	95%	103%	106%	550 L/min	530 L/min	NC
2	49%	50%	*	465 L/min	450 L/min	*
3	89%	76%	84%	420 L/min	380 L/min	600 L/min
4	116%	92%	104%	590 L/min	500 L/min	550 L/min
5	45%	78%	64%	590 L/min	630 L/min	630 L/min

Tableau 10 : Evolution du VEMS et du DEP

NC : Non connu

(* Patient vu au cours d'une exacerbation)

4 Discussion

La thermoplastie bronchique est une nouvelle thérapeutique développée afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'asthme sévère non contrôlé. Son utilisation avait été validée par la FDA (Food and drugs administration) en 2010, et en France, suite au rapport publié en janvier 2016, la HAS était favorable à son utilisation dans le cadre de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an, avec une bonne observance (69). La HAS estime que cette thérapeutique est à réserver aux centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Notre étude s'est donc intéressée à la sécurité et l'efficacité de la thermoplastie bronchique chez les patients atteints d'asthme sévère à Nantes, premier centre français à avoir pu proposer cette solution thérapeutique à ses patients en dehors d'un protocole de recherche clinique. Ce centre bénéficie d'une expertise dans la prise en charge de l'asthme sévère, et possède une plateforme d'endoscopie interventionnelle, avec des endoscopistes expérimentés qui ont contribué au bon déroulement des séances de thermoplastie. Cette technique a pu ainsi être évaluée dans des conditions de « vie réelle », et comme arme thérapeutique innovante dans la prise en charge de l'asthmatique sévère non contrôlé, patient souffrant d'un handicap au quotidien et d'une mauvaise qualité de vie malgré l'utilisation de multiples thérapeutiques. Nous sommes en effet, en tant que pneumologues, régulièrement confrontés à des difficultés dans la prise en charge de ces patients devant l'absence de propositions thérapeutiques, et n'avons que peu de réponses à leur apporter pour améliorer notablement le contrôle de leur asthme. La corticothérapie orale au long cours permet certes de réduire les symptômes, mais elle est très souvent accompagnée d'effets indésirables majeurs redoutés par les patients, très demandeurs d'autres solutions thérapeutiques.

4.1 Retour de l'expérience nantaise

La thermoplastie bronchique a pu facilement être mise en place au CHU de Nantes. Il n'y a pas eu de complication sur le plan anesthésiologique et les endoscopistes se sont rapidement formés à cette nouvelle technique. Ils n'ont pas rencontré de difficulté particulière lors des procédures.

Devant l'absence de complication aiguë majeure constatée en post-procédure, les patients qui étaient pris en charge initialement de manière systématique en USIP, ont été ensuite accueillis dans le service d'hospitalisation conventionnel pendant 24 heures, puis regagnaient leur domicile (hospitalisation en USIP pour les 4 premiers patients, en pneumologie conventionnelle pour les 2 derniers).

4.2 Comparaison à la littérature

Les faibles effectifs dont nous disposons dans notre série de patients ne nous permettent pas de comparer de manière statistique les résultats obtenus avec les études pivot. Nous réalisons donc une analyse descriptive de nos résultats.

4.2.1 Données disponibles

Le patient n°4 n'avait pas pu se présenter à la consultation de réévaluation à 6 mois devant une exacerbation sévère. Son suivi avait été repris avec son pneumologue traitant, et nous ne l'avons pas réévalué physiquement.

La dernière patiente incluse avait bénéficié de la thermoplastie bronchique tardivement, en juin 2017, et n'a donc pas encore pu avoir de consultation de réévaluation à 6 mois avant la rédaction de ce manuscrit. Cependant, il nous semblait intéressant de l'inclure dans notre série afin de pouvoir disposer de données supplémentaires sur la sécurité d'utilisation de la thermoplastie bronchique et d'en évaluer les événements indésirables.

4.2.2 Population

Les étiologies de la maladie asthmatique des patients que nous avons traités étaient variées, cependant, et étaient peu décrites dans les études précédentes. Trois patients étaient atteints

d'asthme dans le cadre d'un syndrome de Widal, un patient présentait un RADS sévère secondaire à l'inhalation de vapeurs chlorées, un patient un asthme d'apparition tardive non allergique, et une patiente un asthme allergique atypique associé à une hypersécrétion bronchique. Ces patients étaient dans les 2/3 des cas des ex-fumeurs (4/6) et 2 avaient un tabagisme cumulé supérieur à 10 PA.

Nos patients semblaient plus sévères que ceux décrits dans la littérature puisque tous les patients suivaient un traitement de palier 5 du GINA avec une corticothérapie inhalée fortes doses associée à un BDLA et à une corticothérapie systémique (dont 4 patients sur 6 avec une posologie > à 10mg/j). Quatre patients recevaient en plus un traitement par immunothérapie. Respectivement, dans les études AIR 2 (57) et RISA (55), 3,7% et 53% des patients qui ont reçu le traitement par thermoplastie bronchique recevaient une corticothérapie systémique. Dans l'étude AIR, ces données ne sont pas disponibles, mais 38% des patients étaient asthmatiques modérés persistants et appartenaient au palier GINA 4. Deux patients avaient un VEMS < 50%. Ils étaient tous des exacerbateurs fréquents avec au moins 4 exacerbations par an (en moyenne 8 exacerbations par patient et par an), et 2 patients avaient été hospitalisés dans une USIP pour asthme aigu grave dans les 12 derniers mois. Ils étaient tous sanctionnés d'un lourd absentéisme professionnel, un patient étant en invalidité professionnelle pour cause de son asthme, et les 4 autres patients cumulaient en moyenne 93 jours d'absentéisme sur les 12 derniers mois.

4.2.3 Efficacité du traitement

En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité dans la littérature, il a pu être mis en évidence essentiellement une diminution du nombre d'exacerbations légères (53) et sévères (57), une légère amélioration de la qualité de vie, du score de contrôle de l'asthme et une diminution de l'absentéisme (55,57). Ces résultats sont confirmés par une tendance dans notre série : à la consultation d'évaluation à 6 mois, 4 patients n'avaient fait qu'une exacerbation ou aucune, en revanche, un patient en avait déjà présenté 5, ayant nécessité chacune une hospitalisation. Lors de l'évaluation en août 2017, 4 patients avaient présenté moins d'exacerbations au cours des 12 derniers mois, 1 en avait le même nombre, et seul 1 patient avait été hospitalisé pour des symptômes respiratoires dont un asthme aigu grave. Le nombre moyen d'exacerbation par patient et par an était de 8 en pré-traitement, et était de 4,4 lors de la réévaluation en août 2017. De même, le nombre de consultations aux urgences et d'hospitalisations avait tendance

à diminuer pour tous les patients : 4 patients sur 6 avaient consulté aux urgences entraînant pour chacun d'eux une hospitalisation et 2 patients avaient été hospitalisés en USIP avant la thermoplastie bronchique ; en août 2017, aucun patient n'avait consulté aux urgences ou avait été hospitalisé dans les 12 mois précédents. Cependant, dans la 1^{ère} année suivant la thermoplastie bronchique, 2 patients avaient effectué un passage aux USIP dont 1 recours à la ventilation invasive. De plus, un patient avait bénéficié de l'instauration de mépilizumab à 14 mois du traitement par thermoplastie bronchique, permettant une amélioration du contrôle de l'asthme.

Les posologies de corticothérapie orale ont pu être diminuées chez 3 patients, 1 patient avait la même dose et un patient a vu sa posologie de base augmentée. La corticothérapie orale n'a pu être sevrée chez aucun patient de notre série.

Le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 à 6 mois était amélioré chez 3 patients, moins bon chez 1 patient, mais n'avait pas été réévalué lors des consultations suivantes.

L'amélioration la plus marquée était la durée cumulée d'arrêt de travail sur les 12 derniers mois. Celle-ci a pu être améliorée de manière notable chez 4 patients (3 patients ne nécessitent plus d'arrêt de travail, et un a vu sa durée annuelle d'arrêt de travail passer de 105 jours à 14 jours), confirmant une amélioration de la qualité de vie.

La note moyenne d'auto-évaluation par les patients concernant la thermoplastie bronchique était de 14,4/20. Ils s'estimaient tous satisfaits et recommanderaient ce traitement à un proche.

La persistance de la réversibilité aux BDCA n'a pu être évaluée de manière objective devant l'absence de réalisation systématique de test de réversibilité aux consultations de réévaluation. Cependant, les patients restaient toujours sensibles cliniquement aux bronchodilatateurs, et décrivaient une efficacité des BDCA en cas de symptôme respiratoire.

Ces effets du traitement, comme dans les études précédentes, semblaient perdurer dans le temps (54,58,60). Le recul maximal dont nous disposions chez les premiers patients traités était de 2 ans.

4.2.4 Sécurité

La sécurité d'utilisation était évaluée par le nombre d'événements indésirables présentés par les patients pendant la période de traitement. Ceux retrouvés dans notre série étaient attendus

et bien décrits dans les études pivots. Leur nombre n'était pas négligeable puisque 5 patients sur 6 ont eu au moins une exacerbation de leur asthme. Deux patients sur 6 ont présenté des épisodes d'hémoptysie de faible abondance dans les suites du traitement et notamment chez la dernière patiente, après chaque procédure. Une exacerbation a entraîné une consultation aux urgences n'occasionnant pas d'hospitalisation. Il n'y a eu aucun évènement indésirable grave. Le patient 5 avait bénéficié dans un contexte de crachats hémoptoïques d'un scanner thoracique après la thermoplastie, mettant en évidence des infiltrats en verre dépoli dans le territoire traité, des comblements endobronchiques, disparaissant sur la TDM de réévaluation, et quelques bronchectasies d'apparition récente. Ces résultats sont concordants avec ceux observés dans une étude de Debray et *al.* (49) qui évaluait précocement, par la réalisation de TDM, l'effet immédiat de la thermoplastie chez des patients traités : le lobe traité présentait des opacités en verre dépoli ou condensations alvéolaires à l'endroit de la zone traitée et dans 1/3 des cas une atteinte du lobe adjacent non traité, avec régression en 1 mois dans 2/3 des cas. Des cas d'atélectasie, pneumopathies ou hémoptysies ont également été décrits dans la littérature (53,55,57,63). Ces effets peuvent être dus à l'irritation de la muqueuse bronchique induite par les radiofréquences appliquées au niveau bronchique. Compte tenu de ces observations, devant une amélioration de la symptomatologie du patient, nous n'avons pas reconstrôlé la tomodensitométrie.

Sur le long terme, la fonction respiratoire n'a pas été modifiée de manière notable comme décrit dans les études précédentes. En effet, nous n'avons pas observé de diminution du VEMS à distance de la thermoplastie bronchique (54,58,60).

4.3 Critique de l'étude

4.3.1 Limites

Les limites de notre étude sont représentées par la collecte rétrospective des données, le caractère monocentrique et notre faible effectif de patients.

De manière comparable aux précédentes études, il est possible que les patients aient bénéficié d'un effet placebo du traitement. Ainsi, dans l'étude AIR 2 (57), comparant la thermoplastie bronchique à une thermoplastie simulée, il était constaté une amélioration significative, certes

moins importante que dans le groupe traitement, du score de qualité de vie dans le groupe contrôle. Ceci peut être expliqué de plusieurs manières : d'une part la thermoplastie bronchique est une thérapeutique innovante, mais aussi interventionnelle et invasive suscitant souvent une appréciation positive du traitement ; d'autre part, le suivi renforcé avec une optimisation du traitement de fond peut également contribuer à améliorer le contexte psychologique du patient.

4.3.2 Points forts

Notre série de patients confirme la sécurité et l'efficacité de la thermoplastie bronchique dans les conditions réelles de pratique clinique dans la prise en charge du patient asthmatique sévère non contrôlé pour lequel les propositions thérapeutiques en vue d'améliorer sa qualité de vie sont très réduites. Les critères d'inclusion et d'exclusion n'étaient pas entièrement contrôlés comme dans les protocoles précédemment décrits. L'avantage de cette étude est donc d'avoir inclus et traité des patients dont l'étiologie de la maladie asthmatique et/ou les comorbidités auraient constitué des critères d'exclusion dans les essais cliniques de thérapeutiques innovantes. On peut citer notamment la sinusite chronique, le RGO, une histoire tabagique importante (> 10 PA), un nombre d'hospitalisations > 4 /an, ou plus de 4 cures courtes de corticothérapie par an, des traitements par immunothérapie (omalizumab), de fortes doses de corticothérapie orale, un asthme non contrôlé dans les 4 semaines avant la thermoplastie, ou la présence de bronchectasies à la TDM, comme c'était le cas chez nos patients. Ainsi, certains de nos patients n'auraient pas pu bénéficier du traitement, car jugés trop sévères par rapport aux cas rapportés dans la littérature.

Peu d'études ont démontré la sécurité d'emploi de la thermoplastie chez des sujets plus graves que dans les études pivots. Ainsi une étude réalisée chez 8 patients atteints d'un trouble obstructif sévère fixé, associé à un taux d'hospitalisations plus importants que précédemment décrit avait démontré la sécurité d'utilisation de la thermoplastie bronchique (70). Un autre essai ayant comparé l'efficacité de la thermoplastie bronchique chez 10 patients issus de la pratique courante, et 15 patients du même centre qui avaient été inclus dans les protocoles de recherche AIR, RISA et AIR2, avait montré une meilleure efficacité du traitement chez ces derniers. Une explication possible à ce résultat pouvait être que les 10 patients inclus étaient plus sévères, et que plus de la moitié n'aurait pu être inclus dans les protocoles.

On pourrait spéculer que bien que l'étude n'ait pas évalué le rapport coût efficacité de la thermoplastie bronchique, les bénéfices obtenus puissent conduire à une réduction des coûts directs et indirects pour l'asthme, notamment en terme de diminution des hospitalisations et d'absentéisme professionnel.

De plus, devant ces résultats satisfaisants en terme de sécurité d'utilisation, de tolérance et d'efficacité chez les patients asthmatiques sévères, cette étude pourrait encourager à la poursuite du traitement par thermoplastie bronchique à Nantes et permettre d'encourager à l'ouverture d'autres centres en France, sous réserve qu'ils soient compétents en endoscopie interventionnelle et expert dans le traitement de l'asthme sévère.

4.4 Sélection des patients

Définir un patient qui pourrait bénéficier de la thermoplastie est difficile vu les diverses données bibliographiques qui n'ont pas permis de mettre en évidence un profil type répondeur. Ainsi, dans une volonté de déterminer les sujets potentiellement répondeurs, et permettre une bonne sélection des patients éligibles à la thermoplastie bronchique, des auteurs se sont tournés vers une meilleure compréhension des phénotypes d'asthme. Le sous-groupe de patients avec une obstruction chronique, un épaississement de la paroi bronchique, et la mise en évidence d'un remodelage bronchique pourrait le mieux convenir au traitement par thermoplastie bronchique, basé sur les mécanismes sous-jacents décrits précédemment. M.Kirby et *al* en 2015 ont étudié chez 2 patients asthmatiques sévères l'apport de la tomographie à cohérence optique (71) pour tenter d'identifier des axes de recherche. Bien que l'approche par imagerie telle le scanner thoracique (72) ou l'IRM (73) en utilisant des agents de contraste inhalés puisse fournir des informations régionales, ces tests sont limités à l'évaluation indirecte des petites voies aériennes. La tomographie à cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie mini invasive qui permet de visualiser avec une résolution quasi histologique les voies aériennes de petit calibre (74). Cette technique a déjà été utilisée pour l'évaluation du remodelage bronchique (75). Chez les 2 patients étudiés (un patient était jugé répondeur, et l'autre non-répondeur à la thermoplastie bronchique), il était intéressant de constater que l'OCT réalisée avant la thermoplastie bronchique retrouvait des différences : le patient non-répondeur avait un épithélium épaissi et inflammé, la membrane basale était

irrégulière, et le muscle lisse proéminent, alors que chez le patient répondeur, l'épithélium n'était pas inflammé. Les auteurs ont pu constater une réduction de l'épaississement de la paroi bronchique persistant 2 ans après le traitement par thermoplastie bronchique chez le répondeur. Cette étude offre des pistes pour des travaux futurs afin de déterminer quels patients peuvent bénéficier de la thermoplastie bronchique et les effets à long terme du traitement.

Actuellement, la thermoplastie bronchique ne doit être offerte qu'aux patients asthmatiques dont l'asthme est bien documenté, évalué par un pneumologue spécialiste de l'asthme. Une évaluation doit être réalisée afin de diagnostiquer un asthme sévère et le différencier d'un asthme difficile à traiter dû à une mauvaise observance, des comorbidités non traitées, une respiration dysfonctionnelle ou une composante psychologique responsable du déséquilibre de l'asthme.

L'indication de la thermoplastie bronchique dans le cas du RADS, bien que semblant très intéressante sur le plan théorique n'a pas encore été décrite dans la littérature, mais semble peu évaluable dans notre travail. En effet, il apparaît chez notre unique patient que le contrôle de l'asthme s'est fortement dégradé dans les mois suivant la thermoplastie, occasionnant de nombreuses hospitalisations, dont une en USIP. Or, la composante psychologique était chez ce patient un facteur aggravant significatif de l'asthme. Celui-ci s'est vu nettement amélioré après une prise en charge psychologique adaptée, justifiant que la recherche de comorbidités, de facteurs aggravants dont les facteurs psychologiques doit être systématiquement effectuée chez tout patient présentant un asthme sévère non contrôlé.

4.5 Perspectives :

Les mécanismes d'action de la thermoplastie bronchique ne sont pas totalement connus, et il a pu être mis en évidence à travers les différentes études de la littérature, et dans notre expérience à Nantes l'existence de patients répondeurs et d'autres non répondeurs au traitement. Des études complémentaires avec réalisation de biopsies systématiques, LBA, et imageries telles que l'IRM ou l'OCT pourraient être envisagées afin de mettre en évidence

ces profils de patients. Dans l'asthme, des protocoles de recherche sont actuellement en cours afin d'étudier de nouvelles voies de signalisation et proposer de nouvelles thérapies innovantes (projet NARACAS à Nantes)

5 Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer la thermoplastie bronchique dans des conditions de « vie réelle », dès sa mise en place au CHU de Nantes chez 6 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé.

Elle confirme la sécurité d'utilisation de cette technique, avec une bonne tolérance. Les événements indésirables constatés étaient une exacerbation des symptômes respiratoires survenant les jours après la procédure et des crachats hémoptoïques. Aucun de ces événements n'était grave.

Dans notre étude, la thermoplastie bronchique a permis une amélioration de la qualité de vie des patients qui s'estimaient satisfaits du traitement. Nous avons constaté une diminution du nombre d'hospitalisations et d'exacerbations chez tous les patients, associé à une diminution marquée de l'absentéisme professionnel. Les effets de la thermoplastie étaient de surcroît maintenus dans le temps. Néanmoins, le traitement de fond de l'asthme n'a pu être allégé. En particulier, la corticothérapie orale n'avait pu être arrêtée chez aucun patient.

La thermoplastie bronchique constitue donc un traitement supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique du patient asthmatique sévère non contrôlé (palier GINA 5), mais ne modifierait pas la prise en charge des patients asthmatiques en ce qui concerne l'utilisation de médicaments contre l'asthme (corticoïdes et bronchodilatateurs).

L'une des principales difficultés de la thermoplastie bronchique réside dans la sélection des patients, puisqu'il existe des patients répondeurs et d'autres non-répondeurs. Des études ultérieures semblent nécessaires afin de mieux connaître les mécanismes d'action de la thermoplastie et ainsi pouvoir déterminer un profil de patient potentiellement éligible au traitement.

Bibliographie

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017 Sep;5(9):691–706.
2. Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Rapport n°549. Paris: IRDES; 2011.
3. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb;27(2):151–9.
4. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):176–83.
5. Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK. Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):265–74.
6. Global strategy for asthma management and prevention, 2017.
7. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
8. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt G., Ferrie P., King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902.
9. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):616–21.
10. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Apr;147(4):832–8.
11. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Jan;10(1):44–50.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15;181(4):315–23.
13. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218–24.
14. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet Lond Engl*. 2008 Sep 20;372(9643):1107–19.
15. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388–95.
16. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1043–9.

17. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy*. 2012 May;42(5):706–11.
18. Michaud B, Echraghi R, Just J. L'asthme sévère : les différents phénotypes. *Rev Fr Allergol*. 2010 Apr;50(3):188–92.
19. Magnan A, Colchen A, Cavaillès, A. A, Pipet A. Asthme difficile à contrôler. *EMC - Pneumol*. 2012 May;9(2):1–10.
20. the COPDGene Investigators, Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Jun 25];12(1). Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-127>
21. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2008 Sep 20;372(9643):1049–57.
22. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):292–8.
23. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Mar 15;27(6):449–64.
24. de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel F-B, Godard P, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy*. 2003 Jan;58(1):27–33.
25. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared Treatment Decision Making Improves Adherence and Outcomes in Poorly Controlled Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 15;181(6):566–77.
26. Gibson PG. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004 Feb 1;59(2):94–9.
27. Leroyer C, Simonin L, Noel-Savina E, Couturaud F. L'asthme sévère réfractaire : quels traitements disponibles et à venir ? *Rev Fr Allergol*. 2013 Apr;53(3):179–84.
28. Walsh LJ. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001 Apr 1;56(4):279–84.
29. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1488–95.
30. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A Prospective Feasibility Study of Bronchial Thermoplasty in the Human Airway. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1999–2006.
31. James A, Mauad T, Abramson M, Green F. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 15;186(6):568; author reply 569.
32. Pepe C, Foley S, Shannon J, Lemiere C, Olivenstein R, Ernst P, et al. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):544–9.
33. Danek CJ. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the

application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol*. 2004 Nov 1;97(5):1946–53.

34. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005 May;98(5):1603–6.

35. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):277–82.

36. Cox PG. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J*. 2004 Oct 1;24(4):659–63.

37. Denner DR, Doeing DC, Hogarth DK, Dugan K, Naureckas ET, White SR. Airway Inflammation after Bronchial Thermoplasty for Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Sep;12(9):1302–9.

38. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert P, Beaudoin ?ve-L?a, Biardel S, et al. Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Sep;150901124524008.

39. Pretolani M, Dombret M-C, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray M-P, et al. Reduction of Airway Smooth Muscle Mass by Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1452–4.

40. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret M-C, Knapp D, Hamidi F, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr 1;139(4):1176–85.

41. Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenon MB, Woodruff PG, Hall IP, et al. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling: Basic knowledge to clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):248–52.

42. Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, Nilius B, Roman HN, Lauzon A-M, et al. Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Feb;44(2):213–21.

43. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Feb;44(2):127–33.

44. Howell JE, McAnulty RJ. TGF-beta: its role in asthma and therapeutic potential. *Curr Drug Targets*. 2006 May;7(5):547–65.

45. Lee L-Y, Yu J. Sensory nerves in lung and airways. *Compr Physiol*. 2014 Jan;4(1):287–324.

39. Bergqvist A, Pretolani M, Taille C, Dombret M-C, Knapp D, Bjermer L, et al. Selective Structural Changes of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Uncontrolled Asthma. *American Thoracic Society*; 2015. p. A4171–A4171. (American Thoracic Society International Conference Abstracts).

47. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2006 May;86(5):425–44.

48. Weichselbaum M, Sparrow MP, Hamilton EJ, Thompson PJ, Knight DA. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respir Res*. 2005 Oct 10;6:115.

49. Debray M-P, Dombret M-C, Pretolani M, Thabut G, Alavoine L, Brillet P-Y, et al. Early computed tomography modifications following bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Mar 1;49(3):1601565.

50. Gildea TR, Khatri SB, Castro M. Bronchial thermoplasty: A new treatment for severe refractory asthma. *Cleve Clin J Med*. 2011 Jul 1;78(7):477–85.
51. Boston Scientific. The ALAIRTTM bronchial thermoplasty system [En ligne] 2014. <http://www.bostonscientific.com/en-US/products/bronchial-thermoplasty/alair-system.html>.
52. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, et al. Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty: *J Bronchol*. 2007 Apr;14(2):115–23.
53. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1327–1337.
54. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011;11(1):8.
55. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Symptomatic, Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1185–91.
56. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Nov;111(5):402–7.
57. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):116–24.
58. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Silva JRLE, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Jul 9];132(6). Available from: <https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/bronchial-thermoplasty-long-term-safety-and-effectiveness-in-pati-2>
59. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2017 Jun 3]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009910.pub2>
60. Pavord ID. 5-Year Safety Of Bronchial Thermoplasty Demonstrated In Patients With Severe Refractory Asthma: Research In Severe Asthma (RISA) Trial. In American Thoracic Society; 2011 [cited 2017 Jul 10]. p. A6382–A6382. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A6382
61. Wu Q, Xing Y, Zhou X, Wang D. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Bronchial Thermoplasty in Patients with Moderate-To-Severe Persistent Asthma. *J Int Med Res*. 2011 Feb 1;39(1):10–22.
62. Arrigo R, Failla G, Scichilone N, La Sala A, Galeone C, Battaglia S, et al. How Effective and Safe Is Bronchial Thermoplasty in “Real Life” Asthmatics Compared to Those Enrolled in Randomized Clinical Trials? *BioMed Res Int*. 2016;2016:1–3.
63. Facciolo N, Menzella F, Lusuardi M, Piro R, Galeone C, Castagnetti C, et al. Recurrent lung atelectasis from fibrin plugs as a very early complication of bronchial

thermoplasty: A case report. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 9];10(1). Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/recurrent-lung-atelectasis-from-fibrin-plugs-as-a-very-early-comp>

64. Zafari Z, Sadatsafavi M, Marra CA, Chen W, FitzGerald JM. Cost-Effectiveness of Bronchial Thermoplasty, Omalizumab, and Standard Therapy for Moderate-to-Severe Allergic Asthma. Feenstra TL, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jan 11;11(1):e0146003.

65. Zein JG, Menegay MC, Singer ME, Erzurum SC, Gildea TR, Cicienia JC, et al. Cost effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma. *J Asthma* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2017 Jul 9]; Available from: <https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/cost-effectiveness-of-bronchial-thermoplasty-in-patients-with-sev-3>

66. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):149–53.

67. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010 Sep 1;65(9):1141–8.

68. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343–73.

69. de Santé HA. Service évaluation des actes professionnels. Avis N°20160006ACSEAP 20 Janvier Collège Haute Aut Santé Relat À L'inscription Sur Liste Actes Prestat Mentionnée À L'article 162-1-7 Code Sécurité Soc Thermoplastie Bronchique. 2016;31.

70. Doeing DC, Mahajan AK, White SR, Naureckas ET, Krishnan JA, Hogarth DK. Safety and feasibility of bronchial thermoplasty in asthma patients with very severe fixed airflow obstruction: A case series. *J Asthma*. 2013 Mar 1;50(2):215–8.

71. Kirby M, Ohtani K, Lisbona RML, Lee AMD, Zhang W, Lane P, et al. Bronchial thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography. *Eur Respir J*. 2015 Sep 1;46(3):859–62.

72. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):142–6.

73. de Lange EE, Mugler JP, Brookeman JR, Knight-Scott J, Truwit JD, Teates CD, et al. Lung Air Spaces: MR Imaging Evaluation with Hyperpolarized ³He Gas. *Radiology*. 1999 Mar 1;210(3):851–7.

74. Coxson HO, Quiney B, Sin DD, Xing L, McWilliams AM, Mayo JR, et al. Airway Wall Thickness Assessed Using Computed Tomography and Optical Coherence Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1201–6.

75. Coxson HO, Lam S. Quantitative Assessment of the Airway Wall Using Computed Tomography and Optical Coherence Tomography. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Aug 15;6(5):439–43.

Annexes

1. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de l'asthme ?

- 0 Jamais
- 1 Presque jamais
- 2 Quelquefois
- 3 Plusieurs fois
- 4 De nombreuses fois
- 5 De très nombreuses fois
- 6 Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme

3. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous noté des sifflements quand vous respiriez ?

- 0 Jamais
- 1 Très rarement/presque jamais
- 2 Rarement
- 3 Parfois
- 4 Assez souvent
- 5 Presque tout le temps
- 6 Tout le temps

5. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ?

- 0 Pas essoufflé(e)
- 1 Presque pas essoufflé(e)
- 2 Un peu essoufflé(e)
- 3 Moyennement essoufflé(e)
- 4 Assez essoufflé(e)
- 5 Très essoufflé(e)
- 6 Extrêmement essoufflé(e)

À remplir par l'investigateur :

7. VEMS de base (% des valeurs théoriques)

- 0 > 95 % des valeurs théoriques
- 1 95-90 %
- 2 89-80 %
- 3 79-70 %
- 4 69-60 %
- 5 59-50 %
- 6 < 50 %

2. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?

- 0 Aucun symptôme
- 1 Symptômes très légers
- 2 Symptômes légers
- 3 Symptômes modérés
- 4 Symptômes assez sévères
- 5 Symptômes sévères
- 6 Symptômes très sévères

4. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, combien de produit inhalé « à la demande » (bronchodilatateur d'action rapide comme la Ventoline®) avez-vous pris par jour ?

- 0 Aucune
- 1 1-2 bouffées la plupart des jours
- 2 3-4 bouffées la plupart des jours
- 3 5-8 bouffées la plupart des jours
- 4 9-12 bouffées la plupart des jours
- 5 13-16 bouffées la plupart des jours
- 6 Plus de 16 bouffées la plupart des jours

6. En général, au des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ?

- 0 Pas limité(e) du tout
- 1 Très peu limité(e)
- 2 Un peu limité(e)
- 3 Moyennement limité(e)
- 4 Très limité(e)
- 5 Extrêmement limité(e)
- 6 Complètement limité(e)

Les scores de chaque item sont additionnés et divisés par le nombre d'items (7) pour obtenir le score de contrôle. Un score inférieur à 1,5 indique un contrôle acceptable.
VEMS : volume maximal expiratoire par seconde.

Annexe 1: ACQ-7: Asthma Control Questionnaire

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE DE L'ASTHME (AQLQ) [®]							
Merci de répondre à toutes les questions en entourant le chiffre qui décrit le mieux votre état de santé au cours des 2 dernières semaines, suite à votre asthme.							
DE QUELLE MANIERE, AVEZ-VOUS ETE LIMITE AU COURS DES 2 DERNIERES SEMAINES PAR VOTRE ASTHME							
	Totalement limité	Extrêmement limité	Très limité	Moyennement limité	Quelques limites	Un peu limité	Pas du tout limité
1. ACTIVITES PHYSIQUES EPUISANTES (telle que la précipitation, l'exercice, monter un escalier en courant, le sport)	1	2	3	4	5	6	7
2. ACTIVITES PHYSIQUES MODEREES (telle que la marche, l'entretien de la maison, le jardinage, monter un escalier)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVITIES SOCIALES (tel que parler, jouer avec les animaux domestiques / enfants, rendre visite à des amis ou de la famille)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVITES AU TRAVAIL (taches que vous devez effectuer au travail *)	1	2	3	4	5	6	7
<i>*Si vous ne travaillez pas ou êtes indépendant, répondez en fonction des taches que vous devez effectuer la plupart du temps.</i>							
5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7
QUELLE GENE OU DOULEUR AVEZ-VOUS RESSENTI AU COURS DE CES 2 DERNIERES SEMAINES?							
	Enormément	Un très grand nombre	Beaucoup	Quantité raisonnable	Peu	Très peu	Aucune
6. Quel niveau de gêne ou de douleur avez-vous ressenti au cours des 2 dernières semaines suite à une OPPRESSION THORACIQUE ?	1	2	3	4	5	6	7

Annexe 2 AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Antoine Magnan

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur François-Xavier
Blanc

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : ESCHAPASSE

PRENOM : EMMANUEL

Titre de Thèse : La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé : mise en place au CHU de Nantes

RESUME

La thermoplastie bronchique constitue une thérapeutique nouvelle dans l'asthme sévère. C'est une technique endoscopique visant à réduire l'épaisseur du muscle lisse de la paroi bronchique par radiofréquence.

Nous avons mené une étude rétrospective évaluant la sécurité et l'efficacité de ce procédé sur les 6 premiers patients traités au CHU de Nantes entre 2015 et 2017.

Des effets indésirables non graves étaient observés chez 5 patients, sans caractère de gravité (exacerbation des symptômes respiratoires dans les jours suivant la procédure, et épisodes de crachats hémoptoïques). Tous les patients ont constaté une amélioration de leur qualité de vie. On notait une réduction du nombre d'hospitalisations pour symptômes respiratoires, du nombre d'exacerbations, et surtout une diminution marquée de l'absentéisme professionnel. L'efficacité du traitement était maintenue dans le temps. En dépit des améliorations constatées, la corticothérapie orale n'a pu être interrompue chez aucun patient.

Compte tenu des données de la littérature et de l'analyse des 6 patients décrits en détail dans notre travail, la thermoplastie bronchique nous semble être une thérapeutique interventionnelle sûre qui doit être envisagée chez le patient asthmatique sévère non contrôlé malgré un traitement de fond optimal.

MOTS-CLES

Asthme sévère, thermoplastie bronchique, endoscopie interventionnelle, qualité de vie.