

La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère de l'adulte

Bronchial thermoplasty in the treatment of severe adult asthma

P. Chanez^a, L.-P. Boulet^b, P.-Y. Brillet^c, G. Joos^d, M. Laviolette^b, R. Louis^e, T. Rochat^f, P. Soccal^f, M. Aubier^g

^a *Inserm U1067 CNRS UMR 7333, service de pneumologie, AP—HM, Aix Marseille université, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France*

^b *Centre de recherche, institut de cardiologie et de pneumologie de l'université Laval Québec, Québec, Canada*

^c *Département de radiologie, AP—HP Avicenne, 93000 Bobigny, France*

^d *Département de pneumologie, CHU de Gand, université de Gand, Gand, Belgique*

^e *Département de pneumologie, CHU de Liège, GIGAI3 groupe de recherche, université de Liège, Liège, Belgique*

^f *Département de pneumologie, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse*

^g *U700 Inserm DHU, service de pneumologie, AP—HP Bichat, université Diderot Paris, 75018 Paris, France*

Résumé

La thermoplastie bronchique est une technique endoscopique récente pour traiter l'asthme sévère. C'est une thérapeutique innovante dont l'efficacité clinique et la tolérance commencent à être mieux comprises. Le développement et les études de recherche clinique concernant la thermoplastie bronchique ont été différents du développement effectué habituellement dans le cadre du développement d'un nouveau médicament. Les mécanismes d'action et le phénotype des patients candidats nécessitent des études scientifiques rigoureuses et complémentaires. Cette technique est en harmonie avec le développement d'une médecine personnalisée du XXI^e siècle. Elle doit être développée pour répondre aux nombreux défis et besoins non couverts dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Mots-clés

Asthme sévère ; Thermoplastie bronchique ; Exacerbation ; Endoscopie bronchique ; Phénotypes de l'asthme

Abstract

Bronchial thermoplasty is a recent endoscopic technique for the treatment of severe asthma. It is an innovative treatment whose clinical efficacy and safety are beginning to be better understood. Since this is a device-based treatment, the evaluation procedure of risks and benefits is different that for pharmaceutical products; safety aspects, regulatory requirements, study design and the assessment of the magnitude of effects may all be different. The mechanism of action and optimal patient selection need to be assessed further in rigorous clinical and scientific studies. This technique is in harmony with the development of personalised medicine in the 21st century. It should be developed further in response to the numerous challenges and needs not yet met in the management of severe asthma.

Keywords

Severe asthma; Bronchial thermoplasty; Asthma exacerbation; Bronchial endoscopy; Asthma phenotypes

Introduction

L'asthme sévère représente une situation d'échec pour la communauté pneumologique en 2013. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques chez un patient dont le diagnostic et le niveau de sévérité ont été correctement évalués est une urgence. Ces situations demandent une réflexion importante en particulier sur la sélection des patients et les critères d'évaluation d'efficacité des nouvelles modalités thérapeutiques.

La thermoplastie bronchique est une méthodologie originale et agréée en Europe pour le traitement de l'asthme. Elle a bénéficié d'un développement progressif et documenté avec un suivi longitudinal de son efficacité et de sa tolérance. En revanche, cette jeune technique nécessite une approche prudente pour son utilisation en routine. Dans ce travail, nous avons entrepris d'établir un état des connaissances mais aussi des questions non résolues à propos de la thermoplastie bronchique, afin de mieux appréhender le futur d'une technique prometteuse de traitement de l'asthme sévère.

Mécanismes putatifs d'action et relation avec la physiopathologie de l'asthme

Les asthmes sévères sont potentiellement pourvoyeurs d'asthme mortel par la survenue d'exacerbations graves. Ils sont parfois associés à des altérations sévères de la fonction respiratoire à long terme et la répétition des exacerbations semble favoriser le développement d'un trouble ventilatoire obstructif permanent. Une place prépondérante est occupée par l'inflammation des voies aériennes dans la pathogénie de l'asthme et, de ce fait, une large majorité d'asthmatiques voit ses symptômes s'améliorer suite à la prise de glucocorticoïdes. Cependant, entre 5 et 10% des asthmatiques présentent une forme sévère de la maladie définie principalement par la persistance de symptômes respiratoires fréquents et invalidants malgré un traitement par corticoïdes inhalés à dose maximale, un recours fréquent aux soins urgents et une forte consommation de corticoïdes oraux (absence de contrôle).

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 et est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, des anomalies de l'épithélium, associées à une hypersécrétion de mucus et 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 [1]. Ces anomalies sont responsables d'un épaississement de la paroi et d'une réduction du calibre bronchique, deux éléments à l'origine de la chronicité et de la sévérité des symptômes et pouvant participer à la permanence du trouble ventilatoire obstructif [2].

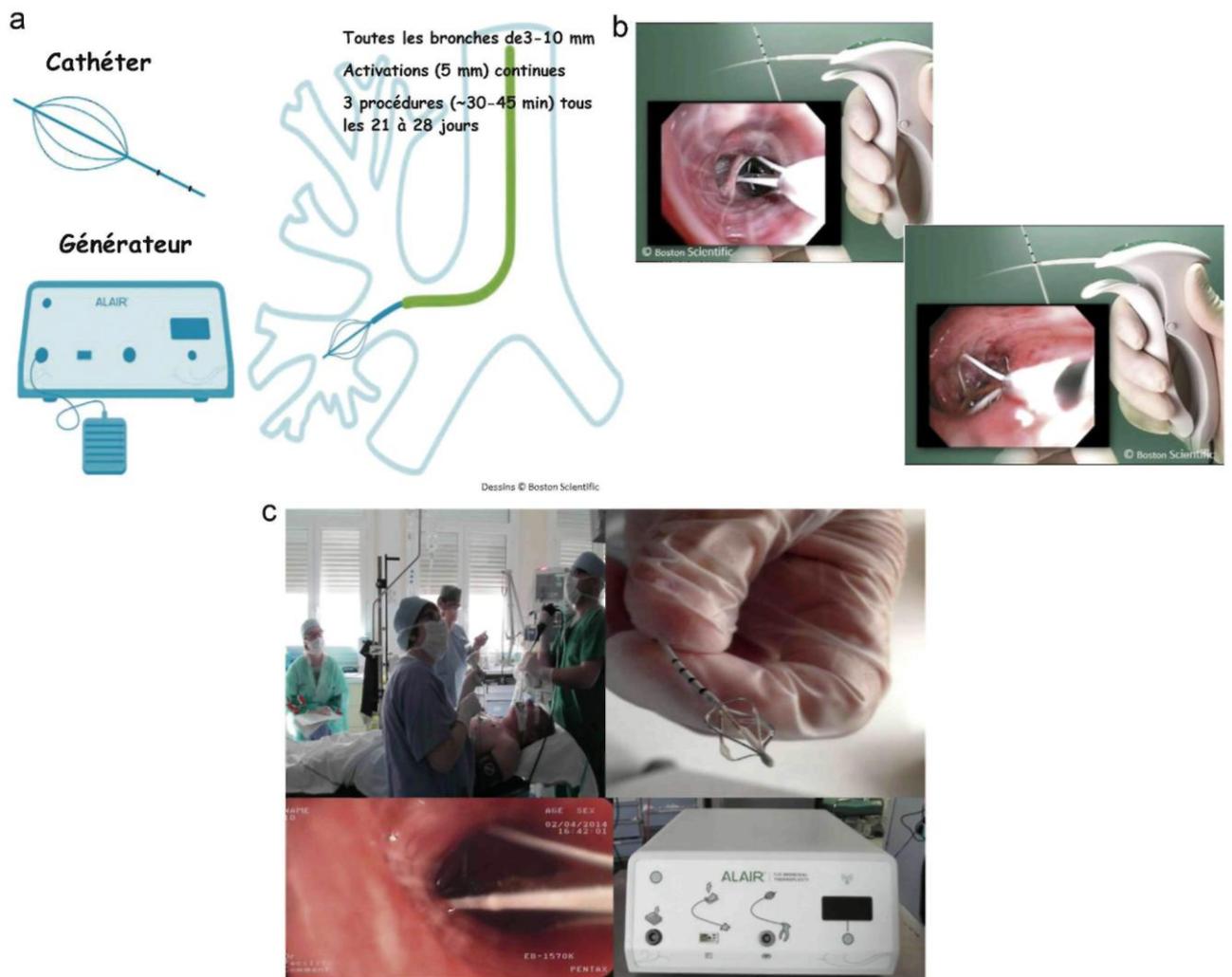
La thermoplastie bronchique est une technique endo-bronchique qui permet de délivrer dans les parois des voies aériennes de calibre supérieur à 3 mm, une énergie thermique contrôlée de 65°C (Fig. 1). Plusieurs mécanismes d'action, seuls ou associés, peuvent expliquer les effets bénéfiques de cette thérapeutique endobronchique chez les asthmatiques sévères, bien qu'à ce jour, aucun mécanisme d'action spécifique n'ait été formellement identifié. Le premier, et le mieux documenté, cible le muscle lisse bronchique. En effet, l'augmentation de la masse du

muscle lisse bronchique constitue une des caractéristiques majeures du remodelage des voies aériennes des patients asthmatiques, particulièrement des plus sévères [3]. Plusieurs travaux ont souligné le rôle délétère de l'augmentation de la masse du muscle lisse, notamment sur la morbidité de l'asthme du fait de son rôle dans l'hyperréactivité bronchique et de l'installation d'un trouble ventilatoire obstructif fixé [4,5]. Une réduction de la masse du muscle lisse après thermoplastie bronchique a été observée expérimentalement chez le chien [6] et chez l'homme sur des pièces de lobectomie ; les sujets ayant été opérés 3 semaines après la procédure [7]. Cette réduction du muscle lisse bronchique était directement liée, chez le chien, à la diminution de la réactivité bronchique, alors que l'effet sur la réponse à un test à la méthacholine chez l'homme était inconstant.

Un second mécanisme d'action possible de la thermoplastie bronchique serait un effet direct sur les propriétés contractiles du muscle lisse des voies aériennes ou sur la rigidité de la paroi bronchique qu'elle contribuerait à augmenter. 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 la thermoplastie pourrait altérer les propriétés contractiles de la cellule musculaire lisse bronchique [8]. Dans ce travail, la contraction du muscle lisse bronchique à l'acétylcholine était inhibée pour des températures supérieures à 55 °C, alors que la relaxation par un bêta-2 agoniste était conservée. Les interactions actine-myosine étaient également très sensibles à la température, leurs altérations survenant en l'absence de signes histologiques de nécrose ou d'apoptose. Il reste cependant à établir si ces phénomènes aigus observés *in vitro* peuvent persister sur le long terme *in vivo* et être à l'origine d'une diminution de la contractilité des voies aériennes et/ou sont transposables chez l'homme.

Les autres mécanismes d'action potentiels par lesquels la thermoplastie bronchique pourrait avoir un impact sur le contrôle de l'asthme seraient une diminution de la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules du muscle lisse bronchique et/ou des altérations de l'épithélium des voies aériennes, des terminaisons nerveuses ou de la fonction des cellules inflammatoires qui infiltrent la muqueuse bronchique.

Figure 1. a : le système Alair de thermoplastie bronchique (BT) comprend un cathéter (en haut à gauche), le générateur de radiofréquence et sa pédale (en bas à gauche). L'objectif est de traiter toutes les bronches entre 3 et 10 mm de diamètre. La radiofréquence est diffusée par une succession d'activations dans les bronches tous les 5 mm, soit environ 60 à 80 activations par procédure. BT est réalisée complètement en trois traitements, généralement espacés de 3 à 4 semaines. Ces traitements sont réalisés dans le Lobe inférieur droit, le lobe inférieur gauche puis pour terminer dans les lobes supérieurs droit et gauche ; **b :** cathéter Alair entrouvert dans les bronches (en haut à gauche) puis complètement ouvert avec les électrodes en contact avec la paroi (en bas à droite) ; **c :** système Alair de thermoplastie bronchique (BT), en partant de la figure en haut à gauche: bloc opératoire, scène de traitement d'une procédure BT; cathéter; vue du cathéter en situation branches ouvertes ; générateur de radiofréquence.



À l'heure actuelle, les mécanismes d'action de la thermoplastie bronchique sont donc mal connus. En dehors de la diminution de la masse du muscle lisse, beaucoup de questions restent en suspens :

- Quels sont les effets de la thermoplastie bronchique sur les fonctions épithéliales?
- Quels sont les effets de la thermoplastie bronchique sur les terminaisons nerveuses des voies aériennes?

- La thermoplastie bronchique a-t-elle un effet sur les cellules immuno-inflammatoires qui infiltrent la muqueuse bronchique de l'asthmatique?
- Existe-t-il d'autres effets de la thermoplastie bronchique sur les autres structures des voies aériennes, les vaisseaux, les protéines de la matrice extracellulaire?

Aucun de ces mécanismes potentiels n'a pour l'instant été étudié sur des modèles expérimentaux précliniques d'asthme ou chez des patients asthmatiques et des études sont nécessaires pour élucider les différents mécanismes d'action de la thermoplastie bronchique, ce qui permettrait de mieux sélectionner les patients qui pourraient en bénéficier.

- Surtout lorsqu'il est sévère, l'asthme s'accompagne d'un remodelage des bronches segmentates aboutissant à un épaississement de la paroi et une réduction du calibre bronchique.
- La thermoplastie bronchique consiste à délivrer dans les parois des voies aériennes de calibre supérieur à 3 mm, une énergie thermique contrôlée de 65 °C, par voie endoscopique.
- Aucun mécanisme spécifique de cette technique n'a été mis en évidence, mais plusieurs modes d'action ont été évoqués :
 - o diminution de la masse du muscle lisse bronchique, o effet direct sur les propriétés contractiles du muscle lisse bronchique,
 - o augmentation de la rigidité de la paroi bronchique, o diminution de la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules du muscle lisse bronchique,
 - o altérations de l'épithélium des voies aériennes, des terminaisons nerveuses ou de la fonction des cellules inflammatoires qui infiltrent la muqueuse bronchique.

Méthodologie et réalisation pratique

La thermoplastie bronchique est une technique d'endoscopie interventionnelle destinée pour des patients asthmatiques. Bien que conceptuellement simple, l'exécution de la technique requière des gestes précis et minutieux. Elle doit être réalisée par des endoscopistes expérimentés au sein d'une structure médicale permettant la prise en charge de l'intervention, le suivi clinique et les éventuelles complications post-interventionnelles. L'encadrement de l'évaluation et du suivi du patient avant, pendant et après la procédure ont été décrits par Mayse et al. [9]. Nous nous référerons à cette publication pour un aperçu global et détaillé; nous relèverons certains points cruciaux et nous énoncerons quelques interrogations en lien avec la réalisation de la technique et son efficacité. La sélection et la prise en charge des patients sont d'une importance capitale.

Sélection et prise en charge des patients

La thermoplastie bronchique ne doit être offerte qu'aux asthmatiques dont l'asthme est bien documenté, en excluant les sujets ayant une BPCO, des bronchectasies, des infections respiratoires répétées et toute autre maladie respiratoire significative. Les patients doivent être bien connus du centre de pneumologie et du couple « asthmologue-endoscopiste » qui devra assurer un contrôle optimal de l'asthme avant chaque procédure et un suivi étroit dans les jours suivants. Le traitement par thermoplastie bronchique peut en effet entraîner une accentuation transitoire des symptômes dont l'intensité sera généralement proportionnelle à la sévérité de l'asthme. Une corticothérapie systémique, une hospitalisation pour une

surveillance respiratoire intensive et/ou une endoscopie pour aspirer des bouchons muqueux peuvent s'avérer nécessaires. Dans tous les cas, une surveillance attentive doit être assurée tout au long des trois procédures successives composant le traitement.

À la fin du traitement, les bénéfices de la thermoplastie bronchique devront être évalués et le traitement pharma-cologique anti-asthmatique ajusté «à la baisse si possible» en débutant par une diminution des corticostéroïdes oraux puis, si le contrôle de l'asthme est maintenu, des corticostéroïdes inhalés et/ou des bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA). Il n'y a pas de recommandations 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. La nécessité d'un suivi clinique étroit et le besoin scientifique de mieux documenter les bénéfices et les effets secondaires de la thermoplastie bronchique, de mieux comprendre ses mécanismes d'action, d'identifier les phénotypes répondeurs et d'évaluer les bénéfices et les effets secondaires à long terme viennent souligner la pertinence de limiter ce traitement à des centres spécialisés et à l'inclusion des patients dans des essais cliniques ou à défaut dans un registre national ou continental.

- La thermoplastie bronchique doit être réalisée dans des centres spécialisés, et les patients doivent être inclus dans des essais cliniques ou à défaut dans un registre national ou continental.
- Elle est indiquée dans les asthmes sévères avérés en l'absence de BPCO, de bronchiectasie, d'infections respiratoires répétées et de toute autre maladie respiratoire significative.
- Il doit exister une étroite collaboration entre l'asthmologue et l'endoscopiste.
- La thermoplastie bronchique peut transitoirement accentuer les symptômes asthmatiques, ce qui impose alors une corticothérapie systémique, une hospitalisation et/ou une endoscopie pour aspirer des bouchons muqueux.
- La thermoplastie bronchique s'effectue en trois séances espacées de trois semaines au moins, à l'issue desquelles sont évalués les effets du traitement et une tentative de diminuer les doses des médicaments anti-asthmatiques.

Réalisation de la procédure

La réalisation de la thermoplastie bronchique requiert de la rigueur et de la dextérité. Trois séances séparées par au moins trois semaines d'intervalle sont actuellement recommandées pour assurer la récupération clinique totale du patient entre les séances. On traite successivement le lobe inférieur droit ou gauche (1^{re} séance), le lobe inférieur gauche ou droit (2^e séance) puis les lobes supérieurs (3^e séance). Le lobe moyen est exclu de la procédure sans aucune justification à ce jour. Il serait théoriquement possible de traiter un poumon à la fois, limitant ainsi la thermoplastie bronchique à deux séances, ceci constituerait une économie significative. Il faut prévoir 30 à 45 min par séance. Chaque bronche doit être traitée sur toute sa longueur par sections de 5 mm à chaque activation en partant des petites bronches périphériques de 3 mm à la bronche lobaire. Un traitement minutieux et complet comportera de 30 à 70 activations par lobe (dépendant du lobe et de la taille du patient), en moyenne 44 pour le lobe inférieur droit, 47 pour le lobe inférieur gauche et 60 pour les deux lobes supérieurs.

L'efficacité du traitement est dépendante de la minutie de la procédure; un segment non traité continuera théoriquement à présenter une bronchoconstriction suite à un stimulus, annihilant les bénéfices du traitement, d'où l'importance d'une procédure minutieuse sans perte de repère.

L'activation du cathéter de thermoplastie bronchique (Fig. 1) ne produit pas d'effet macroscopique sur la muqueuse bronchique, le plus souvent seul un léger blanchiment de la muqueuse au contact du cathéter est observé. Ceci rend difficile l'identification des bronches traitées et demande une grande attention de l'endoscopiste qui doit mémoriser les zones traitées et s'orienter correctement dans l'arbre bronchique distal. Par conséquent, contrairement à d'autres procédures (i.e. traitement laser d'une lésion obstructive, ablation d'un bouchon muqueux ou d'un corps étranger...), on ne doit pas s'attendre à un bénéfice visible de l'intervention. Au contraire, le contrôle de l'asthme va devenir souvent plus difficile dans les heures suivant immédiatement la séance, d'où l'importance d'une excellente surveillance clinique. L'exécution de la thermoplastie bronchique en présence de sécrétions abondantes, d'une toux incoercible, de mouvements bronchiques inspi-ratoires (surtout dans les lobes inférieurs) et d'une fragilité de la muqueuse bronchique exige beaucoup de délicatesse et de patience. La procédure peut s'effectuer sous sédation ou sous anesthésie générale, selon les ressources et les habitudes locales.

Certains patients rapportent une amélioration de leur asthme après le premier traitement. S'agit-il d'un effet lié à l'optimisation du traitement de l'asthme en préparation de la procédure et/ou d'une meilleure observance thérapeutique, ou d'un effet réel rapide de la thermoplastie bronchique?

Au total, bien que la réalisation de la thermoplastie bronchique puisse paraître simple, ce traitement nécessite une expertise spécialisée dans la prise en charge de l'asthme sévère et en bronchoscopie interventionnelle et une excellente collaboration entre les différents intervenants afin d'optimiser les bénéfices pour le patient et de minimiser les effets secondaires de la procédure. Par ailleurs, comme abordé ci-dessus, plusieurs questions demeurent sur la réalisation de la thermoplastie bronchique en salle d'endoscopie, les effets de cette technique sur l'inflammation bronchique et la meilleure stratégie pharmacologique post-traitement sont des points importants. Ce constat devrait motiver les centres offrant ce traitement à participer à des essais cliniques pour mieux comprendre ses mécanismes d'action, à identifier les phénotypes répondeurs, à mieux documenter les bénéfices et les effets secondaires de la thermoplastie bronchique et à évaluer l'efficacité du traitement et de ses effets secondaires à long terme.

- La thermoplastie bronchique s'effectue en trois séances espacées de trois semaines au moins, sous sédation ou anesthésie générale, et à l'issue desquelles on évalue les effets du traitement et on essaie de diminuer les doses des médicaments antiasthmatiques.
- Le geste, bien codifié, nécessite de la rigueur et de la dextérité, en traitant toute la longueur de chaque bronche.
- L'activation du cathéter de thermoplastie bronchique n'a pas d'effet macroscopique sur la muqueuse bronchique, ce qui, nécessite une grande minutie de l'endoscopiste qui doit mémoriser les zones traitées et bien s'orienter dans l'arbre bronchique distal.
- Dans les heures qui suivent immédiatement la séance, le contrôle de l'asthme devient souvent plus difficile d'où l'importance d'une surveillance clinique étroite.
- Il existe de nombreuses interrogations en suspens concernant la thermoplastie bronchique, d'où l'intérêt d'inclure ces traitements dans des essais cliniques pour mieux comprendre ses mécanismes d'action, identifier les phénotypes répondeurs, mieux documenter les bénéfices et les effets secondaires et évaluer l'efficacité et les effets secondaires à long terme.

Tolérance et effets secondaires

Les effets secondaires dans la période post-thermoplastie bronchique six semaines après le dernier traitement et après une année ont été décrits pour chacun des essais cliniques (Tableaux 1-3) : l'étude de faisabilité dans l'asthme léger à modéré, l'étude avec groupe témoin dans l'asthme modéré à sévère [10] et l'étude avec un groupe thermoplastie simulée avec bronchoscopie et thermoplastie sans émission d'énergie dans l'asthme modéré à sévère [11]. Les effets secondaires à plus long terme (3 à 5 ans) ont été présentés par Cox et al. [12], Thomson et al. [13], Pavord et al. [10] et Castro et al. [14] respectivement.

Les effets secondaires dans la période péri-opératoire

Tous les patients traités présentent une accentuation de leurs symptômes d'asthme (toux, sibilants, expectorations, dyspnée, éveils nocturnes) et parfois des symptômes généraux (fièvre) dans les heures suivant le traitement. Ces symptômes associés à l'endoscopie et à la thermo-plastie bronchique s'estompent habituellement en 5 à 7 jours. En revanche, leur intensité augmente avec la sévérité de l'asthme et justifie une hospitalisation pour encombrement bronchique, atélectasie, infection, dyspnée importante et/ou insuffisance respiratoire aiguë dans 16% des séances de traitements chez les asthmatiques sévères par comparaison à 4% chez les asthmatiques modérés à sévères (Tableau 3). Cette observation souligne l'importance d'optimiser le contrôle de l'asthme avant le premier traitement et d'assurer un suivi rapproché dans les jours suivants afin de traiter les exacerbations le plus précocement possible. Un patient a présenté une hémoptysie importante en provenance du lobe supérieur droit nécessitant une embolisation un mois après la dernière séance. Un léger saignement avait été noté lors du traitement de ce lobe et la complication a été considérée comme probablement liée au traitement [12]. Dans les études de tolérance, il n'existait pas d'item douleur [15]. Pour Thomson et al. [13], la douleur pharyngée au décours de la procédure était équivalente dans les groupes traités ou lors de la procédure placebo (respectivement 11 et 12%, non significatif) et des douleurs qualifiées de pleurales pour Thomson (respectivement 2,2% [$n = 1$] et 4,2% [$n = 1$], non significatif) ou thoracique pour Pavord et al. [10] (respectivement 0,8% [$n = 1$] et 7,1% [$n = 1$], non significatif) ont été rapportées. Aucune modification/aggravation liée à la douleur n'a été observée au cours des 5 années de suivi.

Tableau 1 : Critères d'inclusions dans les études de thermoplastie bronchique.

| | Étude de faisabilité [17] | Étude AIR | [12] Étude RISA | [10] Étude AIR 2 [14] |
|--|------------------------------|--------------|--------------------|-----------------------------|
| Âge (ans) | 18-65 | 18-65 | 18-65 | 18-65 |
| Dose de CSI (μg BDP équivalent) | | ≥ 200 | ≥ 1500 | ≥ 1000 |
| Dose de LABA (μg) | 0-100 | > 100 | > 100 | > 100 |
| Dose de CSO (mg/jour) | 0 | 0 | < 10 | < 30 |
| VEMS (% de la théorique) | 60-85 | 60-85 | > 50 | > 60 |

CCSI : corticostéroïdes inhalés; OCS: corticostéroïdes oraux; BDP: béclométhasone inhalée;
LABA: bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Les effets secondaires à un an et à long terme

L'asthme est associé à des modifications structurales et inflammatoires de la muqueuse bronchique et l'application de chaleur (65 °C) sur cette muqueuse pose la question de l'induction de lésions supplémentaires de la paroi bronchique avec apparition de sténoses ou de bronchectasies. Les quatre essais cliniques n'ont documenté aucune lésion bronchique lors du suivi d'un an. Ce suivi a été maintenu sur une période de 4 années supplémentaires. Un cas d'abcès pulmonaire est survenu 14 mois après la période de traitement [13]. Le lobe supérieur gauche atteint a été réséqué et aucune anomalie bronchique n'a été documentée à l'examen histologique. L'abcès a été considéré comme secondaire à une infection pulmonaire sans relation manifeste avec le traitement.

Lors de ce suivi à 5 ans, le VEMS est demeuré stable dans les deux études sur l'asthme sévère à modéré [10,12]. Par ailleurs, la radiographie pulmonaire [13] et la tomo-densitométrie thoracique à 3 et 5 ans n'ont montré aucun changement structural significatif autre que des anomalies préexistantes ou transitoires typiquement observées dans l'asthme sévère à modéré [15]. Un suivi à 5 ans a aussi été effectué dans un groupe d'asthme plus sévère: la radiographie pulmonaire n'a documenté aucun changement significatif, le VEMS est demeuré stable et le nombre d'hospitalisations pour exacerbation d'asthme a diminué graduellement au cours de cette période [16].

Ces données montrent que la thermoplastie bronchique est bien tolérée chez les asthmatiques mêmes sévères. Cette nouvelle technique de traitement endobronchique de l'asthme améliore le contrôle de l'asthme à long terme et stabilise le VEMS sans induire de lésions bronchiques à long terme. Une attention particulière doit être portée au suivi immédiat afin de minimiser la fréquence et l'intensité des exacerbations d'apparition rapide. Au total, la perte de contrôle et la survenue d'exacerbations dans les jours suivant le traitement sont nettement compensées par l'absence d'effets secondaires et l'amélioration du contrôle de l'asthme à long terme.

Plusieurs points restent encore à déterminer dans le futur :

- apprécier les facteurs de risque des exacerbations posttraitement, en particulier la colonisation bronchique bactérienne ou virale ;
- identifier des marqueurs non spécifiques de l'inflammation post-traitement;
- apprécier la réponse au traitement sur les paramètres endobronchiques et étudier la corrélation avec la fonction respiratoire et l'imagerie.

- Toutes les séances de thermoplastie bronchique s'accompagnent d'une exacerbation des symptômes d'asthme et parfois des symptômes généraux dans les heures suivant le traitement. Ces symptômes s'estompent habituellement en 5 à 7 jours.
- L'intensité de ces symptômes est proportionnelle à la gravité initiale de l'asthme et une hospitalisation pour complication respiratoire s'impose dans 16% des cas dans les asthmes sévères, contre 4% dans les asthmes modérés à sévères.
- À un an et à long terme, l'application de chaleur sur la muqueuse bronchique a fait craindre l'induction de lésions supplémentaires de la paroi bronchique avec apparition de sténoses ou de bronchectasies, mais ces craintes se sont avérées infondées dans les quatre études effectuées, sur un suivi à cinq ans. • Lors du suivi à 5 ans, le VEMS et l'imagerie pulmonaire sont restés stables et le nombre d'hospitalisations pour exacerbation d'asthme a diminué graduellement.

Critères d'efficacité

Après une première étude initiale explorant les effets cliniques de la thermoplastie bronchique chez des patients avec un asthme léger à modéré, trois essais cliniques randomisés [10-12] ont été conduits chez des patients avec un asthme modéré à sévère. L'étude Asthma Intervention Research Trial (AIR) fut réalisée dans 11 centres chez des patients (56 dans le groupe thermoplastie bronchique et 56 dans le groupe témoin avec suivi habituel), nécessitant un traitement par des corticostéroïdes inhalés (CSI) et un bronchodilatateur de longue durée d'action pour contrôler leur asthme. Le paramètre principal d'évaluation était la fréquence d'exacerbations légères. L'étude Research In Severe Asthma Trial (RISA) [10] incluait des patients avec asthme non contrôlé malgré des doses importantes de CSI (15 patients dans le groupe thermoplastie bronchique et 17 patients avec soins usuels). Après l'évaluation initiale, un essai de sevrage des CSI ou des corticostéroïdes oraux a été effectué entre les semaines 22 à 36 de l'étude. Pour les études portant sur l'efficacité de la thermoplastie bronchique, un dernier essai clinique randomisé appelé AIR 2 [11] a inclus des asthmatiques non contrôlés malgré des CSI à doses élevées et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action. Cent quatre-vingt-dix patients furent traités par thermoplastie et 101 patients ont eu une thermoplastie bronchique simulée qui consistait à reproduire tous les éléments de la thermoplastie bronchique. Le traitement simulé consistait à reproduire la technique dans tous ses aspects visuels et auditifs mais aucune énergie (radiofréquence) n'était libérée par le cathéter. Le traitement était administré par une équipe d'endoscopie consciente de la réalité du traitement. Les visites d'évaluation et de suivi étaient réalisées par une autre équipe, dans laquelle ni le médecin ni le patient ne connaissait la réalité du traitement. Le critère principal étudié était fondé sur les modifications de la qualité de vie (moyenne à 6, 9 et 12 mois en comparaison avec la valeur de base).

Qualité de vie

Dans l'étude AIR [12], la qualité de vie était significativement améliorée comparativement au groupe témoin. Pour ce qui est de l'étude RISA [10], malgré une réduction de leur traitement suite à la période de sevrage, les patients traités par thermoplastie bronchique ont démontré également une amélioration de leur qualité de vie. Dans l'étude AIR 2, le score AQLQ était amélioré dans le groupe à l'étude par rapport au groupe témoin. Dans cette dernière étude, on a observé dans le groupe en intention de traiter (ITT) ou dans le groupe *per protocol* (PP) une plus grande proportion de patients (ITT: 79%, PP: 81%) qui présentait une amélioration du score AQLQ égale ou supérieure à 0,5 comparativement au groupe témoin (ITT: 64%, PP: 63%) [11]. Ce seuil représente le seuil dit cliniquement significatif d'amélioration de la qualité de vie en relation avec l'asthme en considérant ce score de qualité de vie (AQLQ).

Contrôle de l'asthme, nombre de jours sans symptôme et prise de traitement de recours

Dans l'étude initiale de faisabilité [17], Cox et al. ont rapporté une amélioration du nombre de jours sans symptômes dans les 3 mois suivant le traitement. Dans l'étude AIR, le contrôle de l'asthme était amélioré comparativement au groupe témoin. Les patients présentaient un plus grand nombre de jours sans symptômes et une amélioration significative de la qualité de vie après le traitement par thermoplastie bronchique [12]. De plus, les patients traités présentaient une réduction des traitements de recours, soit d'environ deux inhalateurs de molécules de courte durée d'action de moins par année.

Dans l'étude RISA, le groupe thermoplastie bronchique présenta initialement une amélioration du contrôle de l'asthme et une réduction du traitement de secours [10]. Malgré une réduction du traitement, suite à la période de sevrage, les patients du groupe thermoplastie bronchique ont eu une diminution de leur consommation de bronchodilatateurs de courte durée, une augmentation du nombre de jours sans symptôme et un meilleur score de contrôle de l'asthme.

Dans l'étude AIR 2, une réduction significative du nombre de patients présentant de multiples symptômes était notée (4,0%, 27,3%) [11]. Le nombre de jours sans symptômes, les traitements de recours et le score total des symptômes d'asthme n'étaient pas modifiés.

Exacerbations de l'asthme, recours aux urgences et absentéisme au travail ou à l'école

Dans l'étude AIR, le groupe thermoplastie bronchique a présenté moins d'exacerbations à un an que le groupe non traité [12]. Dans l'étude AIR 2, le taux d'exacerbations sévères était réduit de 32%, les jours d'absentéisme au travail ou à l'école de 66% et le nombre de passages aux urgences de 84%. La réduction du nombre de jours d'école ou de travail manqué était de 2,6 jours [11].

Fonction pulmonaire et réactivité bronchique

Cox et al. ont initialement rapporté une amélioration des débits expiratoires et de la réactivité bronchique 3 et 12 mois suivant le traitement par thermoplastie bronchique [12]. Cette amélioration tend à persister après 3 ans, cependant elle n'est pas significative en raison du nombre important de patients perdus de vue, en particulier dans le groupe non traité. Par ailleurs, dans l'étude AIR, les débits de pointe mesurés le matin étaient meilleurs que dans le groupe témoin. Finalement, dans l'étude AIR 2, aucun changement de la fonction respiratoire n'était noté un an après le traitement [11]. En fait, la thermoplastie bronchique a des effets sur l'asthme assez comparables à ceux de l'omalizumab, avec des effets positifs sur les exacerbations et la qualité de vie mais peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire [18].

Corticothérapie systémique et inhalée

Dans l'étude RISA, après 52 semaines, les posologies de corticostéroïdes oraux et de CSI étaient diminuées respectivement de 63,5% et 28,6% chez les sujets traités par thermoplastie bronchique par rapport à 26,2% et 20% dans le groupe non traité. Malgré cette réduction, une amélioration significative était observée pour la qualité de vie et le score de symptôme d'asthme, quatre mois après le sevrage [10].

Imagerie

L'imagerie des voies aériennes représente un moyen peu agressif et direct pour apprécier l'efficacité et l'innocuité de la thermoplastie bronchique à court et à moyen terme. Les données tomodensitométriques disponibles pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la thermoplastie bronchique sont cependant limitées. Chez le chien, plusieurs études utilisant la tomodensitométrie ont été conduites par l'équipe de Brown [6]. Certains auteurs ont évalué l'effet de la thermoplastie bronchique sur les calibres bronchiques et la sensibilité des bronches à la métacholine et sur la réponse à l'inspiration profonde. Ces mesures, réalisées 5 semaines après traitement montraient une diminution de l'hyperréactivité bronchique sans altération de la compliance. Chez l'homme, dans l'étude AIR 2, 16 patients étaient évalués par tomodensitométrie, aucune bronchectasie ni épaississement des parois bronchiques ou autres anomalies du parenchyme ou des bronches [11] n'ont été mis en évidence dans les deux années suivant le traitement. Des résultats présentés sous forme de communications ont confirmé l'absence d'anomalies tomodensitométriques à trois ans. Les résultats à 5 ans, chez 93 patients dont on dispose des scanners initiaux et post-traitement, montrent une absence de modification ou une amélioration des images initiales dans 82% des cas. Chez seulement trois patients (3%), une majoration ou l'apparition de bronchectasies a été rapportée. Aucune mention de survenue d'aspect en mosaïque qui pourrait désigner une bronchiolite constrictive, une sténose bronchique ou un emphysème [15] n'a été faite.

Tableau 2 Principales caractéristiques des études dans l'asthme sévère.

| Date | Études | Durée en semaines | Évaluations | Critères d'inclusions | Nombre | Traitement de thermoplastie bronchique | Simulation |
|------------|--|-------------------|--|--|--------|--|---|
| RISA [10] | Multicentrique Randomisée Groupes parallèles | 52 | Changements: CSI, CSO, DEP, VEMS, AQLQ, tolérance | 18-65 CSI > 750 µg FP+LABA VEMS > 50% Non contrôlé | 32 | | Poursuite du traitement par CSI et LABA |
| AIR [12] | Multicentrique Randomisée Groupes parallèles | 52 | Changements: CSI, CSO, recours β2-mimétiques, exacerbations, DEP, VEMS, AQLQ, tolérance | 18-65 CSI > 200 µg BDP+LABA VEMS: 65-85% | 109 | Trois séances de BT toutes les 3 semaines. Poursuite du traitement par CSI et LABA | Poursuite du traitement par CSI et LABA |
| AIR 2 [11] | Multicentrique Randomisée Placebo Double insu Groupes parallèles | 52 | Nombre de jours sans asthme, hospitalisations, exacerbations, urgence, recours aux bêta-2 agonistes, DEP, VEMS, AQLQ, absentéisme, tolérance | 18-65 CSI > 200 µg BDP+LABA VEMS: 65-85% | 288 | | Trois séances simulées toutes les 3 semaines Poursuite du traitement par CSI et LABA |

CSI: corticostéroïdes inhalés; OCS: corticostéroïdes oraux; BDP: béclométhasone inhalée; DEP: débit expiratoire de pointe; LABA: bêta-2 agoniste de longue durée d'action; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*

Tableau 3 : Nombre et sévérité des effets secondaires respiratoires durant la période des traitements de thermoplastie bronchique dans l'asthme

sévère.

| Sévérité (n) ^a | Bronchoscopie ^b (n) | Symptômes ^c (n, ratio) | Léger (%) | Modéré (%) | Sévère (%) | Hospitalisations ^d (n, ratio) |
|---|-----------------------------------|---|--------------------|--------------------|----------------------|--|
| Léger—modéré [11] n = 49 | 16 | 5 3,2 | 84 | 16 | 0 | 0 |
| Modéré—sévère [16,19] n = 55 | 161 | 407 2,5 | 69 | 28 | 3 | 6(4) 0,04 |
| Modéré—sévère [14,18] n = 190/98 ^e | 558/292 ^e | 573/206 ^e 1,0/0,7 ^e | 44/55 ^e | 53/40 ^e | 3,1/1,5 ^e | 19 (16)/2 (2) ^e 0,034/0,007 ^e |
| Sévère [13,17] n = 15 | 45 | 136 3,0 | 49 | 41 | 10 | 7(4) 0,154 |

^a Nombre de sujets traités dans chaque étude.

^b Nombre de bronchoscopies effectuées dans le groupe.

^c Total des symptômes rapportés suite aux bronchoscopies et ratio par bronchoscopie.

^d Nombre d'hospitalisations et ratio par bronchoscopie.

^e Sujets du groupe témoin avec bronchoscopie et traitement par thermoplastie «simulée».

Au total

Les données sur les bénéfices de la thermoplastie bronchique sont encore assez limitées et deux des essais cliniques n'avaient pas été réalisés en double insu. De plus, il est difficile de généraliser les résultats, les études ayant été effectuées dans des sous-groupes aux caractéristiques très spécifiques. Globalement, la thermoplastie bronchique améliore favorablement la qualité de vie. Mais la proportion de patients présentant une telle amélioration était importante dans le groupe témoin avec la thermoplastie simulée, ce qui est souvent le cas dans des études de qualité de vie dans l'asthme sévère [18]. Même si les effets bénéfiques de cette technique persistent plusieurs années [14], des études à plus long terme sont nécessaires. Les effets bénéfiques de la thermoplastie bronchique, sont bien réels dans les essais randomisés, ce traitement étant associé à une amélioration de la qualité de vie, du contrôle de l'asthme et à une diminution des doses de corticostéroïdes inhalés ou oraux. Il semble également se dégager une légère réduction de l'hyperréactivité bronchique mais peu de changements ont été notés au niveau de la fonction respiratoire. Une analyse récente démontre que les effets bénéfiques de la thermoplastie bronchique semblent se maintenir pour une période d'au moins 3ans [14,16].

Parmi les critères à envisager lors des futures études, l'analyse coûts/bénéfices du traitement doit être étudiée. Ce critère sera d'ailleurs analysé dans le cadre de l'étude Asmatherm (www.clinicaltrials.gov, NCT01777360).

- Trois essais cliniques randomisés ont rapporté une amélioration de la qualité de vie chez les patients traités, une amélioration du nombre de jours sans symptômes, une réduction des traitements de recours, une diminution du nombre d'exacerbations, une diminution des doses de la corticothérapie, mais les données sur l'amélioration de la fonction respiratoire restent encore non concluantes.
- Les données de l'imagerie restent encore parcellaires, mais on a montré chez 93 patients une absence de modification ou une amélioration des images initiales dans 82 % des cas.
- Des études à plus long terme restent nécessaires pour évaluer les effets de la thermoplastie bronchique.

Sélection des patients et phénotypes répondeurs

Les études qui ont validé la thermoplastie bronchique chez des asthmatiques adultes ont jusqu'à présent inclus des patients dont la maladie était de sévérité différente. Certes, les patients étaient tous insuffisamment contrôlés et se présentaient avec une obstruction bronchique pour la plupart d'entre eux, mais leur traitement d'entretien et en particulier la dose de CSI reçue était très variable d'une étude à l'autre. De la même façon certains patients recevaient des corticoïdes par voie orale. Globalement, l'analyse des critères de sélection des patients inclus jusqu'à présent indiquent que la technique a été essentiellement appliquée à des asthmes difficiles (non contrôlés) mais pas à exclusivement ceux occupant le spectre extrême de la sévérité (Tableau 3).

La dose de corticostéroïdes inhalés

Intuitivement on aurait tendance à réserver la thermoplastie bronchique aux patients non contrôlés par les combinaisons contenant un CSI à fortes doses et un LABA. C'est ce que les auteurs de l'étude RISA ont évalué puisqu'ils ont proposé la thermoplastie bronchique à des patients non contrôlés par une dose quotidienne de fluticasone > 750 µg [10]. Dans l'étude AIR 2, la dose de corticoïdes inhalés requises était >1000 µg/j de béclométhasone [11].

Néanmoins, la question de la dose de CSI n'est pas complètement tranchée car d'autres études ont montré que la thermoplastie bronchique pouvait améliorer le contrôle de l'asthme chez des patients non contrôlés par des combinaisons contenant des doses moyennes de CSI [17]. Compte tenu de la nouveauté de la technique, il paraît indispensable d'optimiser le traitement de l'asthme avant de proposer la thermoplastie bronchique. On sait cependant que tous les asthmatiques non contrôlés par une dose moyenne de CSI dans une combinaison ne peuvent être contrôlés par une augmentation de la dose de CSI. Toutefois, nous n'avons pas d'indicateurs (biomarqueurs) qui nous permettraient de prédire cette absence de réponse.

La fonction pulmonaire

La valeur du VEMS n'est pas toujours un critère d'inclusion mais plutôt un critère d'exclusion pour éviter la procédure chez des patients dont le calibre de base est très altéré. Cette préoccupation est justifiée compte tenu des exacerbations potentielles qui surviennent dans les jours qui suivent la procédure de thermoplastie bronchique. Dans AIR 1 [12], le critère impose un VEMS pré-bronchodilatation de 60 à 85% des valeurs prédites alors que dans l'étude RISA le critère est élargi avec comme seule contrainte un VEMS pré-bronchodilatation de 50% des valeurs prédites [10].

L'hyperréactivité bronchique

Les patients inclus jusqu'à présent dans les études ont toujours été sélectionnés, en partie du moins, sur des signes d'hyperactivité bronchique s'exprimant par une réponse significative aux β_2 -mimétiques ou par une détérioration lors d'un sevrage de bêta-2 agonistes ou encore par une réactivité accrue à la métacholine. Ainsi dans AIR, une réversibilité significative aux bêta-2 agonistes de 12% après 400 μ g de salbutamol inhalé ou un test de provocation positif pour une concentration en métacholine < 8 mg/mL étaient exigés [12]. Chez les patients déjà traités par combinaison CSI + bêta-2 agonistes, une dégradation symptomatique ou fonctionnelle significative dans les 15 jours suivant l'arrêt du LABA (Δ ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) > 0,5 ou une chute moyenne de débit expiratoire de pointe de plus de 5% par rapport aux valeurs mesurées alors que le patient était encore sous LABA) était un critère d'inclusion dans l'étude AIR. Une réversibilité historique pourrait suffire, dans le cas où l'obstruction bronchique n'est plus réversible, au moment où l'indication de la thermoplastie bronchique se pose. La mesure de l'hyperréactivité bronchique par un test de provocation pose toujours problème dans l'asthme sévère surtout lorsque la fonction respiratoire de base est altérée.

L'absence de contrôle de l'asthme

La thermoplastie bronchique est indiquée dans les asthmes dont le contrôle est absent ou sous-optimal, définissant l'asthme difficile. Le contrôle sur le long terme peut s'évaluer par le nombre d'exacerbations. Le contrôle momentané s'évalue par des questionnaires composites et on admet qu'un asthme non contrôlé est reflété par exemple par un ACQ > 1,5. Les effets sur la réduction des exacerbations sont très nets dans l'étude AIR 2 [11] lorsqu'on fait débiter le suivi trois mois après la procédure. Toutefois, il n'est sans doute pas nécessaire d'avoir un antécédent d'exacerbation sévère pour bénéficier de la thermoplastie bronchique. Un asthme non contrôlé malgré un traitement bien conduit, et maximal selon les recommandations, peut correspondre à une indication théorique.

Les non-indications

L'asthme extrêmement sévère ayant conduit à un épisode menaçant la vie par le passé est une contre-indication dans les études. De même, la survenue d'au moins 3 hospitalisations ou d'au moins 4 cures de corticoïdes systémiques l'année précédente sont des critères d'exclusion dans l'étude Castro [14]. La consommation élevée d'aérosols de bronchodilatateurs de courte durée

d'action (>4/j) est aussi un critère d'exclusion de l'étude AIR 2. Le risque infectieux lié à la méthode est potentiel. Il paraît prudent de contre-indiquer la thermoplastie bronchique chez les patients ayant utilisé plus de trois cures d'antibiotiques pour des infections respiratoires « argumentées » au cours de la dernière année [12]. Ainsi la présence de broncheectasies colonisées est une contre-indication absolue à la thermoplastie bronchique. Les rhinosinusites chroniques sont une contre-indication dans AIR sans que la justification de cette mesure soit proposée [11]. Le tabagisme actif semble être une contre-indication dans la mesure où les patients étudiés jusqu'à présent avaient un tabagisme < 10 paquets/année et n'étaient plus fumeurs depuis plus d'un an au moment de la thermoplastie bronchique.

Phénotypes répondeurs

Sur le plan théorique, on pourrait imaginer que les patients qui en tireront le plus de bénéfice sont les patients qui ont une grande labilité bronchique démontrée par une bonne réponse clinique ou spirométrique aux bêta-2 agonistes ou un test très fortement positif à la méthacholine ainsi qu'une tendance aux exacerbations multiples. Ainsi, on pourrait penser que la thermoplastie bronchique sera d'autant plus efficace que la contraction musculaire lisse joue un rôle essentiel dans les phénomènes d'obstruction bronchique. Il n'y a en revanche, pas de données publiées indiquant que le phénotype inflammatoire soit pertinent pour la réponse clinique à la thermoplastie bronchique. Si on estime que l'hyperréactivité bronchique est un critère important de bonne réponse à la thermoplastie bronchique, il a bien été démontré que la relation entre l'inflammation éosinophilique et l'hyperréactivité bronchique à un agent direct était limitée [19]. De même, la présence d'allergie ou d'autres facteurs favorisants ne semblent pas être des facteurs prédictifs de réponse.

Plusieurs questions restent encore non résolues à ce jour :

- La thermoplastie bronchique peut-elle être proposée dans un asthme non contrôlé sur le plan symptomatique mais qui n'a pas donné lieu à des exacerbations sévères dans l'année qui précède?
- Peut-on proposer la thermoplastie bronchique chez un fumeur actif par ailleurs asthmatique avéré, qu'il y ait de l'emphysème associé ou pas?
- Dans les asthmes difficiles à contrôler de type atopique et/ou éosinophilique, la thermoplastie bronchique doit-elle être proposée avant les nouvelles thérapies biologiques telles l'anti-IgE ou l'anti-IL-5, à première vue plus coûteuses compte tenu de la nécessaire répétition des injections?
- La thermoplastie bronchique doit-elle être réservée aux asthmes sévères non contrôlés pauci-granulocytique et/ou les asthmes neutrophiliques?

• La sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une thermoplastie bronchique reste mal codifiée :

- o les doses de corticoïdes pourraient sembler intuitivement un critère mais des réponses ont été obtenues au cours d'asthmes non contrôlés par des doses moyennes,
- o le degré d'altération de la fonction respiratoire ne semble pas être un critère,
- o dans toutes les études, le critère d'hyper-réactivité bronchique était retenu et un antécédent de réversibilité pourrait suffire à poser son indication,
- o l'absence de contrôle de l'asthme est un critère d'inclusion (même en l'absence d'antécédent d'exacerbation sévère),
- o l'asthme très sévère, une consommation élevée d'aérosols de bronchodilatateurs de

courte durée d'action, des infections respiratoires répétées au cours de l'année précédente, des bronchectasies colonisées et des rhinosinusites chroniques sont des contre-indications à la thermoplastie bronchique,

- o dans les études disponibles, aucun fumeur actif n'avait été inclus,
- o à l'heure actuelle, il n'existe pas de données pouvant faire proposer cette technique à un phénotype particulier de patient.

Conclusion

La thermoplastie bronchique est une technique jeune et prometteuse de traitement de l'asthme sévère. Il s'agit d'une thérapeutique spécifique et originale dont l'efficacité clinique et la tolérance commencent à être mieux connus. Cependant, ses mécanismes d'action et la sélection des patients répondeurs nécessitent de réaliser des études cliniques, scientifiques, complémentaires et rigoureuses. Elle correspond parfaitement au développement de la médecine personnalisée dans le domaine des maladies chroniques des voies aériennes. Il s'agit d'une thérapeutique qui doit se développer pour répondre à des besoins importants dans la prise en charge de l'asthme sévère.

POINTS ESSENTIELS

- La thermoplastie bronchique est un traitement endoscopique de l'asthme sévère.
- Traitement reconnu en Europe, la thermoplastie bronchique n'en reste pas moins une technique délicate et réservée à des centres spécialisés.
- La thermoplastie bronchique pourrait être une alternative dans les formes réfractaires d'asthme sévère, sous réserve qu'il n'y ait pas d'atteinte respiratoire notamment de type BPCO, bronchectasies ou infections respiratoires à répétition.
- En postopératoire, la thermoplastie bronchique accentue les symptômes de l'asthme mais améliore son contrôle à long terme.
- Les données concernant cette technique sont encore très parcellaires et des études cliniques restent nécessaires pour préciser ses mécanismes d'action et sélectionner les patients susceptibles d'en bénéficier.

Déclaration d'intérêts

Pascal Chanez est ou a été consultant pour Almirall, BI, Jansen, GSK, MSD, AZ, Novartis, Teva, Chiesi, et Boston Scientific; a participé à des réunions d'experts pour Almirall, BI, Jansen, GSK, AZ, Novartis, Teva, Chiesi, et Sanofi, a reçu des honoraires pour des symposiums de Almirall, BI, GSK, AZ, Novartis, Teva, Chiesi et MSD; et a reçu des bourses de recherche, de Jansen, GSK, Chiesi, Roche.

Louis Philippe Boulet a été co-investigateur sur certaines des études sur la thermoplastie (AsthmaTx puis Boston Parma).

Au cours des 5 dernières années, Renaud Louis a perçu des honoraires pour communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires GSK, Novartis, Astrazeneca, Chiesi, Boehringer. Au cours des 5 dernières années, R.L. a été investigateur principal d'études cliniques promues par les Laboratoires GSK, Novartis, TEVA et Chiesi.

Michel Laviolette a été consultant pour Novartis and GSK, a reçu des honoraires pour conférence de Novartis, Boston Scientific et Merck et a reçu un support financier pour assister à un congrès international de Merck.

Michel Aubier, Guy Joos, Thierry Rochat et Paola Soccal déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Ce travail a été effectué avec le soutien du groupe de travail G2A (Dr C. Taillé et Dr G. Garcia) de la Société de pneumologie de langue française. Les auteurs remercient le Pr Alain Didier, président de la Société de pneumologie de langue française, pour les échanges informels autour de cette thématique, ainsi que Caroline Benet et Nejma Saidani pour leur aide.

Références

- [1] Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S28-38.
- [2] Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, et al. Treating asthma means treating airway smooth muscle F cells. *Eur Respir J* 2008;32:265-74.
- [3] Pepe C, Foley S, Shannon J, et al. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:544-9.
- [4] Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.
- [5] Solway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. *N Engl J Med* 2007;356:1367-9.
- [6] Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
- [7] Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999-2006.
- [8] Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, et al. Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:213-21.
- [9] Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Branch* 2007;14:115-23.
- [10] Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
- [11] Castro M, Rubin AS, Laviolette M, 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;181 : 116-24.
- [12] Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
- [13] Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5-year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011 ;11:8.
- [14] Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
- [15] Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
- [16] Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:402-7.
- [17] Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
- [18] Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
- [19] Louis R, Sele J, Henket M, et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;57: 907-12.