



Thermoplastie bronchique : une réelle avancée dans le traitement de l'asthme

Rev Med Suisse 2014; 10: 1544-8

V. Heinen
F. Schleich
B. Duysinx
M. Kirsch
R. Louis

Bronchial thermoplasty: a real innovation in the treatment of asthma

New treatments are needed to improve the care of severe asthmatic patients. Bronchial thermoplasty aims to lessen the airway smooth muscles via the heating of bronchial walls by radiofrequency. The preliminary studies showed a good tolerance and some good efficacy. Randomized controlled trials have been undertaken on moderate to severe asthmatic patients, demonstrating an improvement in quality of life, rate of severe exacerbations and unscheduled medical visits. The main side-effects consist of asthma exacerbations, atelectasis and infections. Bronchial thermoplasty is an innovative treatment with good efficacy and acceptable tolerance for moderate to severe asthmatic patients. More studies are needed to better understand its mechanism of action and more clearly delineate the precise indications of this innovative technique.

La thermoplastie bronchique est une nouveauté thérapeutique de l'asthme. Cette technique endoscopique diminue la masse de muscles lisses par l'administration de radiofréquence dans les bronches. Des études préliminaires ont montré des résultats probants en ce qui concerne la tolérance et l'efficacité. Trois études contrôlées, randomisées, multicentriques ont confirmé l'efficacité dans une cohorte de patients asthmatiques modérés à sévères en termes de qualité de vie et de diminution des exacerbations sévères et des visites médicales inopinées. L'effet est maintenu au moins cinq ans. Les effets secondaires consistent en exacerbations d'asthme, atélectasies et infections. Il s'agit d'un traitement innovant et efficace de l'asthme modéré à sévère. Cependant, de nombreuses questions concernant ses indications et le mécanisme d'action doivent encore être élucidées.

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie actuellement soignée par des stratégies thérapeutiques efficaces. Cependant, parmi les 30 millions de patients européens, 5-10% sont atteints d'asthme sévère et ne sont pas contrôlés malgré une prise en charge adéquate. Pour cette cohorte, il est nécessaire de développer des traitements innovants. La thermoplastie bronchique (BT), qui délivre de l'énergie aux voies aériennes par radiofréquence, est une intervention non médicamenteuse qui vise l'asthme modéré à sévère.¹ Cet article résume les données disponibles sur l'efficacité de la technique et la procédure à suivre.

DÉVELOPPEMENT ET MODE D'ACTION

L'asthme, surtout s'il est sévère, peut impliquer un remodelage des voies aériennes, comprenant un épaississement de la couche musculaire lisse qui peut impacter la fonction pulmonaire,² l'hyperréactivité bronchique et le contrôle des symptômes.^{3,4} Le principe de la thermoplastie bronchique est de diminuer la masse de muscles lisses en délivrant localement de l'énergie par radiofréquence jusqu'à une température de 65°C. Des études menées chez l'animal⁵ et sur des sujets sains avant lobectomie⁶ supportent cette hypothèse. Le traitement diminue l'hyperréactivité bronchique chez l'animal pour une durée de trois ans.⁵ Le mécanisme d'action est incertain: diminution de la masse musculaire, mais aussi de la contractilité⁷ et de la production de facteurs inflammatoires.⁴ Il y aurait une augmentation de la rigidité de la paroi bronchique,⁵ voire un effet sur les cellules inflammatoires, épithéliales ou nerveuses.

PROCÉDURE

La technique doit prendre place dans un centre expérimenté en bronchoscopie et à même de prendre en charge les urgences respiratoires (pneumothorax, hémoptysies, insuffisance respiratoire aiguë). La combinaison d'une procédure

techniquement délicate et de patients asthmatiques sévères impose une collaboration étroite entre asthlogue et bronchoscopiste interventionnel.⁸ Une éducation préalable de l'équipe est requise. Une équipe d'anesthésie, rôdée dans la prise en charge de bronchoscopies interventionnelles, est précieuse pour gérer la sédation.

Le système Alair (Boston Scientific, Natick, MA, Etats-Unis) comprend le cathéter jetable, gradué, avec une électrode qui se déploie en panier à l'aide d'une poignée, une électrode de retour placée sur le patient et le système de contrôle de radiofréquence (figure 1). Celui-ci régule l'énergie délivrée (conduisant à une température locale de 65° C) pour éviter des dommages tissulaires, et est activé par l'opérateur via une pédale. L'endoscope utilisé doit disposer d'un canal de 2 mm au minimum. Un calibre moyen sera préféré car les bronchoscopes de gros calibre rendent plus difficile la cathétérisation de petites bronches, surtout en cas d'angulation.

Une préparation est requise : le patient recevra un équivalent de 50 mg de prednisolone de J-3 à J+1, voire plus si nécessaire. Des bronchodilatateurs seront nébulisés le jour de l'intervention. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sera mesuré avant et après la procédure. Les antiagrégants et anticoagulants seront stoppés avec un intervalle de temps adéquat, comme pour toute bronchoscopie interventionnelle.

Les traitements sont délivrés lors de trois sessions séparées de plus ou moins un mois, une pour chaque lobe inférieur et une pour les lobes supérieurs. Le lobe moyen a été épargné dans toutes les études pour éviter une théorique sténose avec syndrome du lobe moyen.

La procédure d'anesthésie utilisée au CHU de Liège est résumée dans le **tableau 1**. L'objectif est d'obtenir une sédation profonde : la BT provoque de la toux, et les inductions de radiofréquences sont douloureuses.

Un bronchoscope souple est inséré dans l'arbre bronchique, qui est attentivement examiné et cartographié. On avance alors le cathéter distalement le plus loin possible

Tableau 1. Procédure de sédation profonde utilisée par le Service d'anesthésie du CHU de Liège lors de la thermoplastie bronchique

TCl : target controlled infusion; SN : si nécessaire.

- Préparation préopératoire : alprazolam 0,5 mg, broncho-dilatateur en nébulisation, méthylprednisolone 32 mg
- Monitoring : ECG, saturation en O₂, pression artérielle, CO₂ expiré
- Sédation :
 - *rémifentanyl* 0,1 µg/kg/min à adapter selon le patient, intérêt antalgique et antitussif
 - *midazolam* 1 mg en début de procédure
 - *lidocaïne* IV 1,5 mg/kg pour diminuer les réflexes glottiques
 - *propofol* mode TCl, cible 0,5-1 µg/ml pour que le patient reste stimuable
- Analgésie : paracétamol 2 g peropératoire + 1 g/6 heures SN, tramadol SN

sous contrôle de la vue dans la zone à traiter. L'assistant déploie les électrodes jusqu'à la muqueuse en serrant délicatement la poignée, et le bronchoscopiste active le traitement de 10 secondes via la pédale. En dehors d'un léger blanchiment de la muqueuse, aucun effet direct n'est observé (figure 2). Le cathéter est alors retiré de 5 mm, et le traitement répété de la sorte dans toutes les bronches visibles de la zone à traiter. La durée approximative est de 45 minutes par session.

Après le traitement, le patient est surveillé au moins 4 heures en lit monitorisé. S'il est stable cliniquement et que le VEMS est supérieur à 80% de la valeur de départ, il peut être autorisé à quitter l'hôpital.

EFFICACITÉ

Trois études randomisées permettent d'évaluer objectivement l'efficacité de la technique. Les deux premières ont été réalisées comparativement au traitement standard, alors

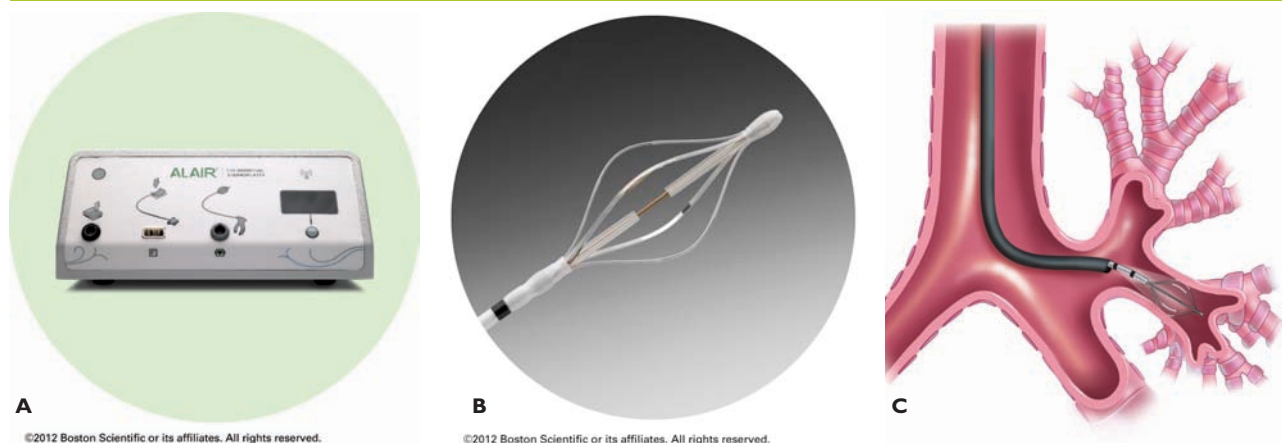


Figure 1. Technique de la thermoplastie bronchique

A. Système de délivrance de radiofréquence. L'appareil est composé d'un boîtier de contrôle dans lequel se connectent l'électrode de traitement à insérer dans l'endoscope et l'électrode de retour collée sur la peau du patient. **B.** Extrémité du cathéter de traitement : une partie est dénudée et se déploie en panier lors de la pression sur une poignée. Lorsque les brins sont en contact avec la muqueuse bronchique, l'énergie peut être délivrée par le contrôleur. **C.** Cathéter en place dans le bronchoscope inséré dans les voies aériennes, prêt pour le traitement.

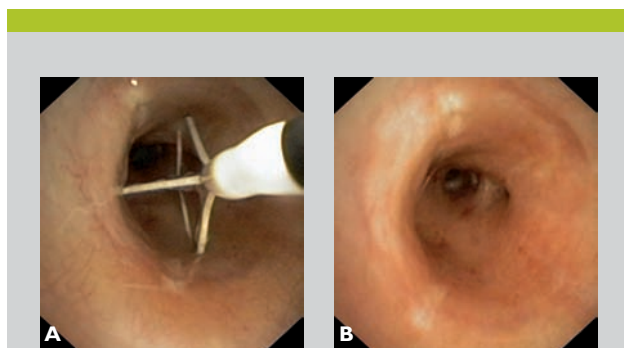


Figure 2. Bronchoscope

A. Cathéter de thermoplastie déployé dans une bronche segmentaire. Les 4 faisceaux de l'électrode sont en contact avec la muqueuse. **B.** Léger blanchiment de la muqueuse aux endroits de contact avec les électrodes après l'induction.

que la dernière comparait la cohorte de patients traités réellement à des bronchoscopies avec traitement simulé.

Dans l'étude AIR-1 (Asthma Intervention Research),⁹ 112 adultes atteints d'asthme modéré à sévère ont été distribués, de façon aléatoire, pour recevoir soit un traitement pharmacologique classique (bras contrôle), soit la BT. Celle-ci a permis de réduire le taux d'exacerbations légères ainsi que le débit expiratoire de pointe (DEP). Les scores ACQ (Asthma Control Questionnaire) et AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) étaient également améliorés significativement à douze mois.

L'étude RISA (Research in Severe Asthma)¹⁰ a, quant à elle, été réalisée sur une cohorte de 34 patients atteints d'asthme sévère dont la moitié utilisaient des corticoïdes oraux. Une sous-analyse de l'étude AIR avait, en effet, montré un bénéfice plus important de la technique chez ces patients. La BT était ici aussi comparée au traitement conventionnel. Les symptômes (ACQ et AQLQ) ainsi que l'usage de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours étaient significativement améliorés dans le groupe traité par BT. Les patients de ce groupe ont également pu être davantage sevrés des corticoïdes oraux, même si la différence n'était pas significative.

Enfin, l'étude AIR-2,¹¹ réalisée sur 228 adultes atteints d'asthme sévère, a comparé la BT et une procédure simulée comprenant des bronchoscopies avec traitement factice, selon une proportion de deux BT pour une «bronchoscopie à blanc» (placebo). Il a été constaté, dans 79% du groupe réellement traité, une amélioration cliniquement significative du score AQLQ ($\geq 0,5$) contre 64% pour le groupe soumis à un traitement simulé. L'évaluation à partir de la fin du traitement jusqu'à un an a montré une réduction de 84% des visites aux urgences et de 32% des exacerbations sévères dans le groupe traité.

Un suivi observationnel de la plupart (92%) des patients qui ont complété l'étude AIR-2 a permis d'observer que la réduction de la proportion de patients atteints d'exacerbations sévères et de visites inopinées aux urgences est maintenu sur un suivi de cinq ans. Les exacerbations sévères sont survenues chez 52% des patients dans l'année précédant le traitement, contre 31% la première année et 22% la

cinquième année après la BT.

Une méta-analyse a repris les trois études randomisées, et a conclu à une amélioration significative du DEP et du score AQLQ par la BT.

CONTRE-INDICATIONS

On évitera de traiter des patients qui ont été hospitalisés plus de trois fois en un an ou qui ont subi plus de quatre cures de corticoïdes systémiques.¹² La consommation élevée de $\beta 2$ mimétiques à courte durée d'action (> 4) est une contre-indication dans l'étude AIR 2.¹¹ Les infections respiratoires (> 3 cures d'antibiotiques par an), rhinosinusales ou les bronchectasies sont aussi des contre-indications, vu le risque infectieux représenté par la présence du corps étranger. Les premières études limitaient le VEMS à 65% minimum, mais l'étude RISA¹⁰ a permis l'inclusion de patients asthmatiques avec un VEMS $> 55\%$.

L'utilisation de la technique est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implanté. Les patients atteints de fibrose ne doivent pas être traités par BT en raison du risque d'aggravation. On évitera de répéter le traitement dans les mêmes zones car aucune donnée n'est disponible à ce sujet.

EFFETS SECONDAIRES PRÉCOCES

La BT provoque une augmentation de la morbidité à court terme, y compris des hospitalisations pour déstabilisation de l'asthme. Les symptômes principaux consistent en une majoration de la toux, des sifflements, des éveils nocturnes, une oppression thoracique et une bronchorrhée claire. Ils surviennent principalement le jour suivant le traitement, et diminuent durant la semaine qui suit. On constate plus d'hospitalisations précoces pour cause respiratoire dans les trois études principales: AIR-1 (6 hospitalisations pour 4 sujets),⁹ RISA¹⁰ (7 hospitalisations chez 4 sujets) et l'étude pivot AIR-2¹¹ (8,4% des patients ont requis des hospitalisations comparés à 2% dans le groupe simulé). Il faut aussi noter des hémoptysies parfois subaiguës qui peuvent exceptionnellement nécessiter une embolisation artérielle bronchique. Les autres effets secondaires rapportés comprennent les infections des voies respiratoires supérieures, des céphalées et de la dyspepsie.

EFFETS SECONDAIRES TARDIFS

L'évaluation au long cours de la sécurité de la technique a été réalisée sur cinq ans pour les trois études randomisées principales et pour une étude observationnelle dans l'asthme modéré. Le taux d'événements respiratoires est resté stable entre la deuxième et la cinquième années après la procédure dans les études AIR,¹³ RISA,¹⁴ et AIR-2.¹⁵ Il n'y a pas eu plus d'admissions aux urgences ou d'admissions à l'hôpital dans le groupe traité pendant cette période. De plus, un suivi tomodynamométrique, réalisé chez 85% des sujets traités par BT de l'étude AIR-2, a montré une persistance sur les cinq ans du bénéfice clinique acquis, l'absence d'anomalie structurelle telle que des bronchectasies, une atélectasie, de la fibrose ou des sténoses bronchiques.



PLACE DE LA THERMOPLASTIE BRONCHIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME

Les études discutées plus haut confirment l'intérêt de la technique dans l'asthme modéré à sévère. Elle est approuvée par la FDA aux Etats-Unis depuis 2010, et par la Communauté européenne pour les patients âgés de dix-huit ans et plus. Les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA)¹⁶ indiquent que la BT est une thérapie possible chez les patients atteints d'asthme non contrôlé malgré un traitement maximal, et pris en charge par un asthologue spécialisé.

Les études effectuées actuellement incluent des patients asthmatiques de degré de sévérité différent, et utilisant des doses de corticoïdes inhalés, voire oraux, différentes d'une étude à l'autre. Globalement, il s'agit d'asthmatiques difficiles à contrôler, mais les caractéristiques précises des patients qui bénéficieront le plus de la technique ne sont pas connues.

On pourrait supposer que ce traitement invasif doit être limité aux patients asthmatiques sévères sous hautes doses de corticoïdes (étude RISA¹⁰: ≥ 750 μ g de fluticasone). Ce critère n'est pas suffisant car certains phénotypes d'asthme ne répondent pas bien aux corticoïdes. Il n'y a cependant actuellement pas d'étude évaluant la BT sur les différents phénotypes inflammatoires d'asthme.

Il est probable que la réactivité bronchique soit un paramètre important puisque la technique agit directement sur les muscles bronchiques. Il est raisonnable de sélectionner des patients conservant un test de provocation bronchique très positif ou une réversibilité importante de l'obstruction, ainsi que des patients qui supportent mal le sevrage des bronchodilatateurs à longue durée d'action.⁹

CONCLUSION

La BT est une technique conceptuellement innovante du traitement de l'asthme. Elle ouvre de nouvelles possibilités pour le traitement de l'asthme sévère, pour lequel l'arsenal thérapeutique reste actuellement limité. La procédure a été validée prospectivement et rigoureusement dans quelques études, mais de nombreuses questions,

comme les critères de sélection des patients ou le mécanisme d'action, restent en suspens et méritent des investigations complémentaires. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La thermoplastie bronchique est une nouveauté technologique et conceptuelle pour le traitement de l'asthme
- > Elle consiste en un traitement endoscopique des bronches de moyen calibre par radiofréquence, visant notamment à diminuer la masse de muscles lisses
- > Un développement longitudinal, de l'animal à l'homme, et des études cliniques valides soutiennent l'intérêt de la technique
- > La thermoplastie bronchique est indiquée dans l'asthme difficile, et après conseil d'un asthologue
- > La technique permet une amélioration de la qualité de vie et une diminution des exacerbations sévères et des visites médicales imprévues
- > L'effet bénéfique est maintenu au moins jusqu'à cinq ans

Adresses

Dr Vincent Heinen
Service de pneumologie
CHU de Liège
Notre-Dame des Bruyères
Rue de Gaillarmont 600, 4032 Chênée, Belgique
v.heinen@chu.ulg.ac.be

Drs Florence Schleich, Bernard Duysinx et Renaud Louis
Service de pneumologie
Dr Murielle Kirsch
Service d'anesthésie-réanimation
CHU de Liège
B-35 Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique
fschleich@chu.ulg.ac.be
bduysinx@chu.ulg.ac.be

Bibliographie

- 1 Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:241-8.
- 2 Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 2):S28-38.
- 3 Solway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. *N Engl J Med* 2007;356:1367-9.
- 4 ** Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, et al. Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J* 2008;32:265-74.
- 5 * 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* (1985) 2004;97:1946-53.
- 6 Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999-2006.
- 7 Dyrdal 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.
- 8 Mayse ML, Lavolette M. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol* 2007;14:115-23.
- 9 Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
- 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, Lavolette 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 ** Castro M, Cox G. Asthma outcomes from bronchial thermoplasty in the AIR2 trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:743-4.
- 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 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.
- 15 Wechsler ME, Lavolette 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 Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012.

* à lire
** à lire absolument