



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Évaluation de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé

Janvier 2016

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	5
Résumé	6
Introduction	8
1. Contexte	9
1.1 Source d'information.....	9
1.2 Généralités	9
1.3 Évolution des concepts de prise en charge de la maladie asthmatique.....	10
1.3.1 Sévérité de l'asthme	10
1.3.2 Contrôle de l'asthme et paliers de traitement	11
1.4 Stratégies de prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé.....	14
1.4.1 Recherche d'un diagnostic différentiel.....	15
1.4.2 Traitement des comorbidités	15
1.4.3 Évaluation du contrôle de l'environnement.....	15
1.4.4 L'adhésion au traitement	15
1.4.5 Traitement médicamenteux	16
1.5 Thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé	16
1.5.1 Description technique de l'acte.....	16
1.5.2 Mécanisme d'action.....	17
1.5.3 Conditions de réalisation de l'intervention	18
1.5.4 Place de la thermoplastie bronchique dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'asthme sévère persistant	19
1.5.5 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie	19
1.5.6 Données des politiques d'assurances privées sur la thermoplastie bronchique	19
1.5.7 Identification dans les nomenclatures étrangères	20
1.5.8 Données de pratiques françaises et internationales.....	20
2. Méthode d'évaluation	21
2.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation.....	21
2.1.1 Champ d'évaluation.....	21
2.1.2 Critères de jugement	21
2.1.3 Synopsis du champ d'évaluation	22
2.2 Recherche documentaire	23
2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques	23
2.2.2 Sites internet.....	23
2.3 Sélections des documents identifiés	23
2.3.1 Résumé	24
2.3.2 Analyse méthodologique de la littérature	25
2.4 Parties prenantes	25
2.4.1 Organismes professionnels consultés.....	25
2.4.2 Patients interrogés.....	25
2.4.3 Modalités de consultation	25
3. Résultats de l'évaluation	27
3.1 Efficacité et sécurité cliniques de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé.....	27
3.1.1 Revues systématiques de la littérature avec méta-analyse	27
3.1.2 Publications des agences d'évaluations technologique (<i>Health technology assessment</i> , HTA).....	32
3.1.3 Études récentes non incluses dans les méta-analyses ou HTA.....	33
3.1.4 Les recommandations de bonnes pratiques.....	33
3.1.5 Études observationnelles : études rétrospectives comparatives ou non et des cas rapportés documentés (<i>case report</i>) – résultats de sécurité	35
3.2 Modalités de prise en charge des patients par la thermoplastie bronchique	39

3.2.1	Critères d'éligibilité des patients à la thermoplastie bronchique	39
3.2.2	Conditions de réalisation de la technique	42
3.3	Position des parties prenantes	46
3.3.1	Conseil national professionnel de pneumologie (CNPP).....	47
3.3.2	Conseil national professionnel d'anesthésistes réanimateurs (CNP-AR).....	50
3.3.3	Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie (CNP-AI)	50
3.3.4	Collège de médecine générale (CMG)	51
3.3.5	Association Asthme & Allergies	51
4.	Discussion	54
	Conclusion	56
	Annexe 1. Recherche documentaire.....	58
	Annexe 2. Présentation des trois essais contrôlés randomisés et de leurs études d'extension repris dans l'ensemble des revues systématiques, recommandations et évaluations technologiques	65
	Annexe 3. Analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées.....	70
	Annexe 4. Analyse critique des rapports d'évaluations technologiques identifiés	74
	Annexe 5. Positions des assurances privées	78
	Annexe 6. Analyse critique des méta-analyses identifiées.....	79
	Annexe 8. Consultation à distance (questionnaires et réponses)	90
	Annexe 9. Audition de partie prenante	98
	Annexe 10. Listes des tableaux et figures.....	104
	Références	105
	Fiche descriptive	108

Abréviations et acronymes

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i>
AFSSaPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIR	<i>Asthma Intervention Research Trial</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
Cf.	Confer
CMG	Conseil de médecine générale
CNP	Conseil national professionnel
CNPP	Conseil national professionnel de pneumologie
CNP-AI	Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie
CNP-AR	Conseil professionnel national d'anesthésistes réanimateurs
CTAF	<i>California Technology assessment Forum</i>
CSI	Corticostéroïdes inhales
DEP	Débit expiratoire de pointe matinal
ECR	Etude contrôlée randomisée
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HRCT	<i>High-resolution CT of the lung</i>
LAP	Liste des actes et prestations
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NAEPP	<i>National Asthma Education Prevention Program</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNS	Polypose nasosinusienne
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RISA	<i>Research In Severe Asthma Trial</i>
RPC	Recommandation de pratiques cliniques
SaO2	Saturation en O ₂
SPLF	Société de pneumologie de langue française
TB	Thermoplastie bronchique
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VPPIN	Ventilation à pression positive intermittente par voie nasale

Résumé

Objectif(s)

Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement médicamenteux optimal, chez le patient âgé de plus de 18 ans.

Méthode

Cette évaluation est basée sur :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- une analyse médico-scientifique des publications sélectionnées ;
- la consultation des organismes de professionnels de santé concernés en tant que parties prenantes, notamment sur les conditions de réalisation de la technique et les critères d'éligibilité des patients à la technique;
- l'interrogation des associations de patients.

Résultats

Au total, l'analyse de la littérature et les points de vue des parties prenantes montrent que :

- l'asthme sévère non contrôlé constitue un problème de santé publique en raison de son impact potentiel sur le retentissement fonctionnel, la perte de la qualité de vie et la lourdeur des soins qu'il provoque. Certains patients sont en situation d'impasse thérapeutique, il existe donc un réel besoin thérapeutique dans cette population ;
- la thermoplastie bronchique constitue une nouvelle modalité thérapeutique qui se positionne comme ultime recours thérapeutique dans les asthmes sévères non contrôlés. La thermoplastie bronchique ne modifierait pas la prise en charge thérapeutique de la maladie, mais pourrait notamment améliorer la qualité de vie des patients ;
- les données publiées sont peu nombreuses et ne démontrent pas formellement le bénéfice clinique en termes de baisse d'exacerbations, de diminution du nombre d'hospitalisation ou d'allègement du traitement pharmacologique. Un impact statistiquement significatif sur la qualité de vie a été observé dans une des études, cependant cet effet n'atteignait pas la signification clinique fixée a priori par les investigateurs. Dans cette même étude, la TB avait montré une réduction statistiquement significative du nombre d'exacerbations, de visites aux urgences et des arrêts de travail (critères de jugement secondaires). Enfin, ainsi que l'ont souligné les auteurs, il n'y a pas de recul sur le long terme ;
- la position des organismes professionnels interrogés comme parties prenantes sur l'introduction ou non de cette technique dans l'arsenal thérapeutique standard, n'est pas totalement homogène. Les pneumologues et les immuno-allergologues considèrent, sous réserve d'un encadrement strict de la diffusion de la technique et de la création d'une filière de prise en charge des asthmes sévères, que la thermoplastie bronchique présente un intérêt chez les patients en situation d'impasse thérapeutique et peut donc être intégrée dans les soins à proposer en pratique ; les médecins généralistes estiment en revanche que les données disponibles sont insuffisantes pour cette technique invasive et qu'elle doit donc être réservée à un cadre de recherche clinique. Les patients ont souligné leur espoir de disposer d'une modalité thérapeutique susceptible d'améliorer leur qualité de vie en cas d'asthme sévère non contrôlé. En revanche, l'ensemble des parties prenantes a insisté sur la nécessité de disposer de données d'efficacité et de sécurité à long terme, de la mise en place d'un encadrement et d'un parcours de soins pour ces patients asthmatiques sévères.

Conclusion

Sur la base de ces éléments, la HAS considérant la situation de besoin thérapeutique non couvert pour des patients graves, la diffusion en cours de cette nouvelle modalité de traitement, conclut que la thermoplastie bronchique constitue une modalité thérapeutique pour les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance, modalité qu'il convient d'encadrer pour garantir une qualité des soins optimale et le suivi de tous les patients traités.

La HAS estime que la mise à disposition de cette nouvelle technique relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, la thermoplastie bronchique est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme. La HAS préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles, l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation et la mise en place d'un registre national exhaustif de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thermoplastie bronchique, la participation à ce registre devant conditionner l'accès à cette technique.

Introduction

L'asthme sévère représente un peu moins de 10 % de l'ensemble des formes d'asthmes. Pourtant, il est considéré comme une pathologie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital (exacerbations graves, parfois mortelles, et altérations sévères de la fonction respiratoire à long terme favorisant le développement d'un trouble ventilatoire obstructif fixé). Ces formes sévères représentent l'essentiel (entre 50 et 80 %) du total des coûts de la prise en charge de l'asthme, qui sont liés essentiellement aux traitements, aux exacerbations, aux hospitalisations et à l'absentéisme professionnel.

L'objectif de la demande de la Société de pneumologie de la langue Française (SPLF) est d'évaluer la thermoplastie bronchique dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme sévère, en vue de l'inscription de cette nouvelle technique sur la Liste des actes et prestations (LAP) remboursés par la sécurité sociale. L'enjeu de cette demande est de permettre une meilleure prise en charge des patients atteints d'asthme sévère :

- par l'amélioration du contrôle de l'asthme ;
- par la diffusion de la technique.

Pour les patients asthmatiques sévères non contrôlés, les possibilités thérapeutiques sont à l'heure actuelle limitées à un seul traitement par biothérapie sous forme d'un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab), qui a démontré son efficacité chez environ 60 à 70 % des patients. De plus, pour les asthmatiques sévères non allergiques, cet anticorps n'est pas indiqué à l'heure actuelle. De ce fait, ces patients, ainsi que ceux chez qui l'omalizumab n'est pas efficace, se trouvent en impasse thérapeutique. La thermoplastie bronchique serait donc indiquée selon le demandeur à l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimal et une bonne observance chez les adultes.

La thermoplastie bronchique est une technique endobronchique qui permet de réduire la quantité de muscle lisse dans les parois des voies respiratoires, ce qui aura pour effet de diminuer la capacité des voies aériennes de se rétrécir et à causer des symptômes d'asthme.

L'objectif de ce rapport est l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la thermoplastie bronchique dans le cadre de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé tel que défini dans la note de cadrage (1). Le comparateur étant la prise en charge standard maximale.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, études épidémiologiques, support de cours, et recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

1.2 Généralités

L'asthme et les maladies allergiques constituent dans le monde entier l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes, causes de morbidité dans les pays occidentaux et de préoccupations dans les pays en voie de développement. Le GINA (*Global Initiative for Asthma*) et l'OMS estiment que l'asthme atteint environ 200 millions de personnes dans le monde (2), que sa fréquence augmente régulièrement depuis 20 ans et que sa mortalité reste inquiétante (avec plus de 180 000 morts par an dans le monde). En France, on estime le taux de prévalence d'asthme actuel à 6,7 % [6,4-7,1] ; la prévalence de l'asthme cumulatif (patients ayant souffert d'asthme au moins une fois pendant leur vie) est de 10,2 % [9,7-10,6] (3).

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique et une contraction anormale des muscles lisses bronchiques. Sur le plan clinique, l'obstruction bronchique se traduit par des épisodes récidivants de toux, de sifflements, de difficultés respiratoires (dyspnée) et, dans les formes les plus graves, par une détresse respiratoire. Ces épisodes sont habituellement marqués par une obstruction bronchique, variable, souvent intense, généralement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement (4). L'obstruction bronchique est liée à trois mécanismes principaux qui interviennent à des degrés divers en fonction de la sévérité de l'asthme, du type et de la durée de la crise : la contraction des muscles lisses bronchiques, l'inflammation de la paroi bronchique (œdème, remaniement de la structure bronchique avec infiltration par des cellules inflammatoires) et une sécrétion excessive d'un mucus épais dans la lumière bronchique.

Les objectifs du traitement de l'asthme sont d'éliminer les symptômes diurnes et nocturnes, de normaliser la fonction pulmonaire et de réduire le risque de futures exacerbations. La réalisation de ces objectifs doit être équilibrée entre les bénéfiques et les risques d'effets indésirables associés au traitement. Le traitement anti-inflammatoire par les corticoïdes est le traitement de première intention pour l'asthme. Les directives internationales recommandent une approche par palier de sévérité de l'asthme (5). Une large majorité d'asthmatiques voient donc leur symptôme s'améliorer suite à la prise de traitement ; cependant, on estime entre 5 et 10 % de sujets asthmatiques présentant une forme sévère persistante de la maladie. Ainsi, les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action sont associés à des doses croissantes de corticostéroïdes inhalées pour le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère. Dans l'asthme sévère, lorsque les doses élevées de corticoïdes et de bronchodilatateurs sont insuffisants, les anti-leucotriènes et les anticorps monoclonaux anti-IgE peuvent s'ajouter. Certains patients atteints d'asthme sévère nécessitent une corticothérapie orale quotidienne pour contrôler leurs symptômes. La sévérité de l'asthme est variable ; elle se définit 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. Dans le cas de l'asthme persistant sévère, les symptômes sont permanents, l'activité physique est limitée, les crises nocturnes sont fréquentes et la variabilité du débit bronchique est importante. Les crises d'asthme ont donc un impact significatif sur la vie d'un patient, limitant la participation à de nombreuses activités. Dans les cas graves, des crises d'asthme peuvent être mortelles. En 2006, le taux brut annuel de mortalité par asthme pour la France entière était de 1,3/100 000 hommes et de 2,0/100 000 femmes (6).

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. 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 (7). Il est maintenant établi que l'asthme sévère n'est pas une entité unique mais regroupe de nombreux phénotypes. Une meilleure connaissance de ces phénotypes a permis d'envisager différentes approches dans la prise en charge. Une variété d'approches a été envisagée pour améliorer les résultats cliniques chez les patients souffrant d'asthme sévère et non contrôlé (8) ; celles-ci ont inclus :

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

Bien qu'aucune de ces approches n'ait encore révolutionné le traitement de l'asthme sévère réfractaire, il y a plusieurs approches qui sont prometteuses, au moins pour certains patients (9).

1.3 Évolution des concepts de prise en charge de la maladie asthmatique

Les critères d'évaluation clinique et de prise en charge de l'asthme ont évolué au cours de ces dernières années. Afin de mieux gérer la maladie asthmatique et de réduire la morbidité, des recommandations internationales ont été initiées en 1995 par le *Global Initiative for Asthma* (GINA) en collaboration avec le *US National Heart, Lung and Blood Institute* et le *World Health Organization*. Ces recommandations, révisées chaque année, établissent le cadre nosologique des différents types d'asthme, le diagnostic, les différents traitements et les recommandations de prise en charge et de prévention. 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 (10).

À ce jour, selon le rapport de 2006 sur l'asthme en France, malgré un palier de traitement maximal ou presque (palier 4 ou 5 du GINA), 22 % restent totalement non contrôlés, témoignant d'un asthme sévère ne répondant pas assez aux médicaments (asthme réfractaire) (3).

Plusieurs causes ont été identifiées pour expliquer ce mauvais contrôle :

- la prise en charge n'est pas toujours optimale en raison de la difficulté d'appréciation de la symptomatologie conduisant à une sous-estimation de la sévérité des exacerbations ;
- la sévérité de l'asthme est parfois faiblement perçue par les patients, plus spécifiquement chez ceux dont l'asthme est ancien et sévère.

1.3.1 Sévérité de l'asthme

L'asthme sévère représente une entité clinique caractérisée par un patient non contrôlé au niveau de ses symptômes malgré un traitement qualifié d'optimal (traitement adapté selon les recommandations internationales et correctement pris) et réévalué sur une période allant de 6 à 12 mois. Depuis les mises à jour du GINA en 2006 (10), à la place de la classification de l'asthme en quatre stades selon les niveaux de sévérité (asthme intermittent, léger persistant, modéré persistant, sévère persistant) du *National Asthma Education Prevention Program* (NAEPP) de 2002 (11), le

GINA recommande la classification par niveau de contrôle qui indique que la sévérité de l'asthme combine des critères liés à l'expression de la maladie à des critères liés à la charge thérapeutique.

Deux critères majeurs dominant :

- un traitement continu ou semi-continu (au moins la moitié de l'année) par corticoïdes oraux ;
- un traitement à fortes doses de corticoïdes inhalés.

La présence d'au moins un de ces critères majeurs est associée à la présence d'au moins deux critères mineurs, constituant ainsi un tableau d'asthme non contrôlé malgré un traitement conforme aux recommandations du GINA :

- traitement additionnel quotidien par bêta-2-agoniste de longue durée d'action, antileucotriènes ou théophylline, symptômes nécessitant la prise quasi-quotidienne de bronchodilatateurs bêta-2-agonistes d'action rapide, trouble ventilatoire obstructif permanent (VEMS < 80 % de la valeur prédite, variabilité du débit expiratoire de pointe > 20 %), visite en urgence au moins une fois par an, au moins trois cures courtes de corticoïdes oraux annuelles, détérioration rapide lors d'une baisse de moins de 25 % du traitement par corticoïdes oraux ou inhalés, antécédent d'asthme presque fatal (12).

Selon les recommandations conjointes de l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS) de 2009 (13), la sévérité de l'asthme est alors définie par le niveau de pression thérapeutique nécessaire pour maintenir le contrôle. Le GINA 2014 propose d'utiliser le terme d'asthme « léger » si l'asthme est contrôlé par les paliers 1-2, « asthme modéré » pour le palier 3 et « asthme sévère » pour les paliers 4 ou 5 (5).

Plusieurs phénotypes sont associés à cette notion d'asthme sévère (14) :

- patients avec des exacerbations fréquentes (asthme presque mortel, séjours fréquents aux urgences, séjours en réanimation, asthme soudain et grave) ;
- patients dont l'obstruction bronchique est peu réversible et dont le handicap respiratoire est important (VEMS/CVL < 70 %, absence de réversibilité de plus de 12 % après bêta-2-agoniste ou une cure courte de corticoïdes par voie générale) ; ces patients reçoivent, avec ou sans succès, des doses importantes de corticostéroïdes par voie inhalée ou même des corticoïdes par voie orale (corticodépendance, corticorésistance) ;
- patients obèses (asthme difficile à contrôler, avec une symptomatologie plus fréquente et des scores de qualité de vie plus altérée que chez les asthmatiques non obèses).

1.3.2 Contrôle de l'asthme et paliers de traitement

L'objectif de la prise de l'asthme est d'atteindre et de maintenir le contrôle des manifestations cliniques de la maladie pendant de longues périodes. Un asthme est bien contrôlé lorsque les symptômes sont réduits au minimum, qu'ils s'agissent de symptômes diurnes ou nocturnes, de prise de bronchodilatateurs d'action rapide (*short-acting bêta-agonist* [SABA]), des exacerbations ou de la limitation des activités quotidiennes. En général, la réalisation d'un bon contrôle de l'asthme clinique conduit à une réduction de la fréquence des exacerbations.

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) (15) et le consensus *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA) (10), le contrôle de l'asthme se définit comme une appréciation de l'activité de la maladie sur une période de quelques semaines (allant d'une semaine à trois mois) et doit être évalué à chaque consultation de suivi. Il est recommandé de centrer le suivi des patients asthmatiques sur la notion de contrôle de l'asthme plutôt que sur la sévérité. Le contrôle de l'asthme est donc un objectif majeur dans la prise en charge de la maladie. Les sociétés savantes et agences sanitaires ont ainsi défini une échelle des critères de contrôle qui sont déclinés à trois stades : contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé pour le GINA (5) et optimal acceptable ou inacceptable pour la HAS (15).

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle clinique acceptable de l'asthme selon la HAS (15)

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (une semaine à trois mois)
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, 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 nycthémerale du DEP (optionnel)	< 15 %

- Le contrôle inacceptable est défini par la non-satisfaction d'un ou de 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 ou à la stricte normalité 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.

Dans les recommandations 2014 du GINA, la fonction respiratoire n'est plus un élément de contrôle de l'asthme guidant la stratégie thérapeutique ; en revanche, elle continue à être monitorée.

Tableau 2. Paramètres définissant le contrôle clinique de l'asthme selon le *Global Initiative for Asthma (GINA)*, 2014 (5)

Niveau de contrôle symptomatique de l'asthme						
Au cours des quatre 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 un réveil nocturne dû à son asthme ?	Oui	Non				
Besoin de prendre un traitement symptomatique > 2/semaine ?	Oui	Non				
Limitation de ces activités en raison de son asthme ?	Oui	Non				

Dans le souci d'insister sur cet objectif d'obtention du contrôle 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 (5). Il s'agit du traitement symptomatique seul à la demande jusqu'à la corticothérapie inhalée à forte dose associée à des traitements additionnels (bronchodilatateurs longue durée d'action) voire à une corticothérapie par voie générale ou à un traitement par anti-IgE¹. Les traitements sont ajustés dans le but d'obtenir un bon contrôle des symptômes et minimiser le risque futur d'exacerbations, la limitation du débit d'air fixe et les effets secondaires des médicaments.

¹ Omalizumab ou XOLAIR en France.

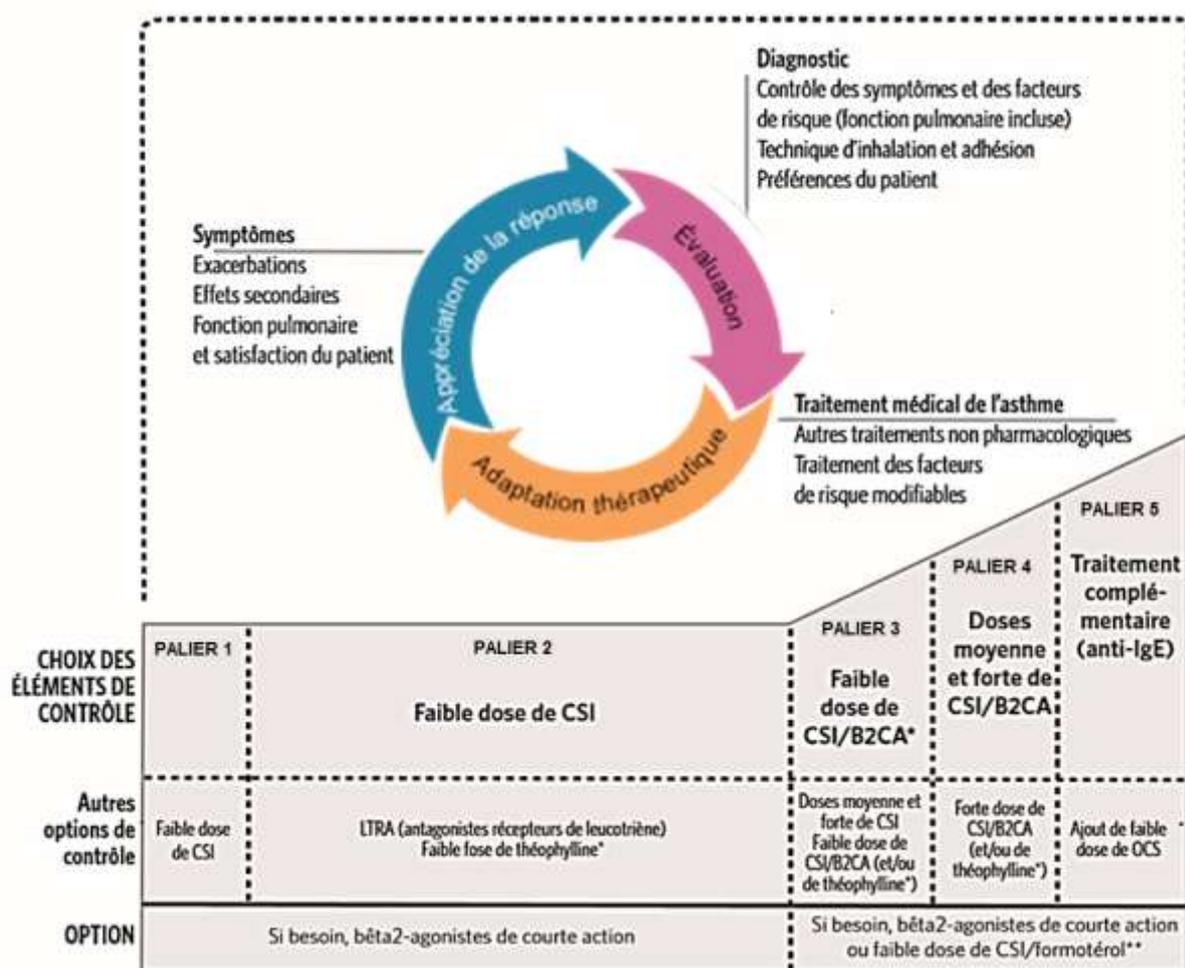


Figure 1. Les différents paliers de traitement pour les patients de 6-11 ans, les adolescents et les adultes (encadré 3-5 GINA 2014) (5)

1.4 Stratégies de prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé

Bien que l'asthme ne puisse être guéri, des dispositions peuvent être prises afin de contrôler la maladie et d'améliorer la qualité de vie du patient. Dans tous les cas, 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 le suivi dans un centre de référence² est requis. Ce suivi permet de mieux connaître les patients, de juger de la réalité de l'observance, d'envisager leur environnement et de confirmer ou d'infirmer les facteurs favorisants repérés lors de l'entretien initial. La démarche systématique à mettre en œuvre devant un asthme sévère difficile à contrôler comporte plusieurs étapes (16, 17) :

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

² D'après le GINA 2014, il s'agit de référer les patients asthmatiques sévère (palier 5) dans les centres de soins disposant de spécialistes pour une investigation plus poussée (5).

1.4.1 Recherche d'un diagnostic différentiel

La prise en charge initiale reprend l'histoire de la maladie, en approchant la sévérité et le contrôle récent. Cette première étape permet d'affirmer le diagnostic de l'asthme et d'exclure les diagnostics différentiels tout en admettant les formes frontières éventuelles avec les BPCO qui bénéficieraient de façon positive d'un test de réversibilité aux corticostéroïdes. La réversibilité de l'obstruction bronchique sous l'action des bronchodilatateurs d'action rapide permet d'affirmer l'existence de l'asthme lorsqu'il existe une amélioration de 12 % et 200 ml du volume maximal expiratoire par seconde de base après inhalation de 400 µg de salbutamol. Dans les centres spécialisés, la recherche d'une inflammation bronchique à éosinophiles peut permettre de faire la différence entre BPCO et asthme.

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

1.4.2 Traitement des comorbidités

La prise en compte des comorbidités se fait notamment par l'exploration d'un facteur intriqué ORL (rhinite allergique), la recherche d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), d'un syndrome d'apnée du sommeil et la prise en charge d'un surpoids.

La rhinite allergique augmente le risque d'asthme ; elle doit être systématiquement recherchée chez un asthmatique allergique. La rhinite est un facteur de mauvais contrôle de l'asthme, évalué par le score ACQ et ce quel que soit le niveau de sévérité de l'asthme (16).

La polypose nasosinusienne (PNS) est associée à l'asthme non atopique ; elle peut dans certains cas précéder l'asthme. La PNS est à rechercher systématiquement d'autant que la maladie asthmatique s'est déclarée à l'âge adulte, ou qu'il existe une intolérance à l'aspirine et aux AINS dans le cadre d'une maladie de Fernand Widal.

Le reflux gastro-œsophagien est souvent évoqué comme facteur de sévérité de l'asthme. La prévalence du RGO est de 60 % chez l'asthmatique et les symptômes du RGO apparaissent banals dans l'asthme. À l'inverse, l'asthme est présent chez 5 % des patients porteurs de RGO (16). Le mécanisme de RGO chez l'asthmatique n'est pas bien élucidé : micro-inhalations acides, réflexe vasovagal et RGO secondaire à l'asthme lui-même, notamment par la toux qu'il entraîne, sont probablement plus ou moins intriqués. Il doit être recherché et traité.

1.4.3 Évaluation du contrôle de l'environnement

Le contrôle de l'environnement du patient nécessite l'identification et la prise en compte des facteurs favorisants, déclenchants et intriqués. Il s'agit de la lutte contre les facteurs irritants/allergisants inhalés environnementaux et de la prise en charge du tabagisme actif. La première mesure étant l'éviction des allergènes. Celle-ci est le plus souvent difficile à obtenir lorsqu'il s'agit par exemple d'animal domestique, le plus dur étant de convaincre le malade de la responsabilité de cet allergène dans la survenue des symptômes. L'éviction des acariens et des moisissures est difficile et doit être aidée des conseils donnés *in situ* par un conseiller médical en environnement intérieur. L'asthme professionnel est un asthme allergique qui doit toujours être recherché ainsi que le tabagisme passif qui majore la dégradation de la fonction respiratoire.

1.4.4 L'adhésion au traitement

L'observance thérapeutique est la question centrale de toutes les pathologies chroniques. L'évaluation de l'observance thérapeutique passe par l'interrogatoire clinique, la connaissance du nom et du rôle des médicaments, l'utilisation des thérapeutiques inhalées et les dosages des médicaments (corticostéroïdes oraux et théophyllines). Sur le long terme, on peut juger de la qualité de la tenue d'un carnet de bord, de l'utilisation d'un débitmètre de pointe électronique ou de comp-

teurs de doses électroniques. L'intervention de professionnels de santé différents du médecin généraliste ou du pneumologue dans une démarche d'éducation thérapeutique faisant intervenir des infirmiers, des pharmaciens, des ingénieurs d'éducation, l'aide d'outils éducatifs spécifiques autour des séances individuelles ou collectives est recommandé. Il est aussi important que le praticien partage avec son malade un projet thérapeutique le plus précis possible pour qu'il n'ait pas le sentiment d'une prescription de durée imprécise. Enfin, l'existence d'effets secondaires aux traitements est potentiellement un reflet de l'observance thérapeutique.

1.4.5 Traitement médicamenteux

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

Le traitement de première intention de l'asthme sévère persistant (palier 4 et 5 du GINA 2014) comporte un corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur continu par bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé. En cas de mauvais contrôle de l'asthme malgré la corticothérapie inhalée à forte dose associée au bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé, on a classiquement recours à un traitement additionnel par corticothérapie orale en cures courtes ou continues. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est une alternative à la corticothérapie orale pour le traitement de l'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique et mal contrôlé (5).

Si l'asthme n'est pas contrôlé avec le régime de traitement par corticoïdes inhalés, le traitement sera alors intensifié jusqu'à l'obtention du contrôle. Le but du traitement de l'asthme étant d'obtenir et de maintenir le contrôle de l'asthme avec le moins de médicaments nécessaires, la diminution du traitement par palier peut être envisagée si les symptômes sont contrôlés pendant trois mois. Les patients qui n'atteignent pas un niveau acceptable de contrôle malgré un traitement avec la dose élevée de corticoïdes inhalés en combinaison avec bronchodilatateurs de longue durée d'action (ou omalizumab pour l'asthme d'origine allergique) peuvent être considérés comme ayant un asthme sévère non contrôlé (17, 18).

Les patients concernés par la thermoplastie bronchique seraient donc en échec au traitement médicamenteux ; il s'agit :

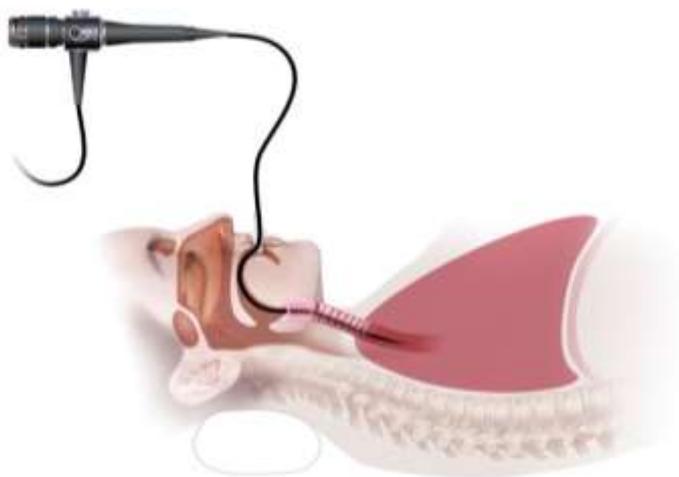
- des asthmatiques sévères non allergiques ;
- des asthmatiques sévères allergiques chez qui un traitement correctement suivi par l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) n'est pas efficace (environ 30 à 40 % selon le demandeur).

1.5 Thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé

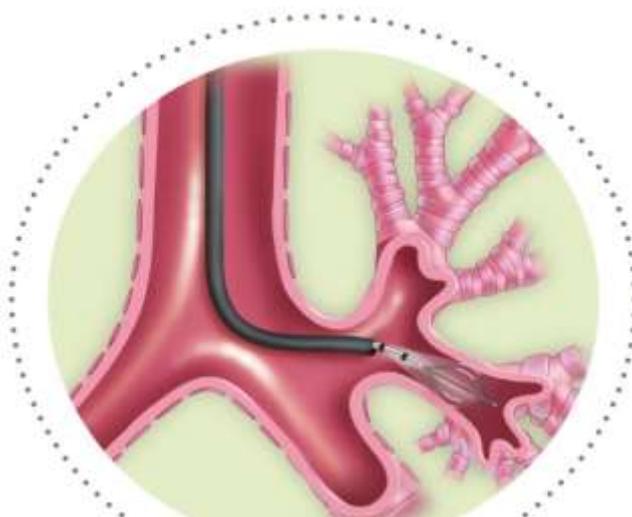
Actuellement, un seul système de thermoplastie bronchique est disponible. Il s'agit du dispositif ALAIR qui comprend un cathéter et un régulateur de radiofréquence. Le cathéter est un dispositif jetable, stérile, conçu en vue d'un usage unique ; il achemine l'énergie provenant du régulateur de radiofréquence à l'endroit désiré dans les voies respiratoires et retransmet les rétroactions de température au régulateur.

1.5.1 Description technique de l'acte

La technique consiste à introduire, par la bouche ou le nez, un bronchoscope, après anesthésie générale ou sédation, et corticothérapie préalable. Le cathéter est ensuite introduit dans le bronchoscope dans les bronches de gros et moyen calibre (> 3 mm de diamètre).



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



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

Figure 2. Insertion du bronchoscope dans les voies aériennes du patient (19)

Son extrémité distale se déploie et quatre électrodes entrent en contact avec la paroi bronchique. Ces électrodes délivrent alors une énergie par radiofréquences émises par le générateur pour chauffer le muscle lisse de la paroi bronchique. L'acte de thermoplastie se fait par le contact de quatre électrodes sur la paroi bronchique pendant dix secondes à 65°C. Puis, l'opérateur avance de 5 mm (jusqu'au marqueur noir suivant) pour traiter une nouvelle zone. Une procédure correspond à un tiers du poumon traité.

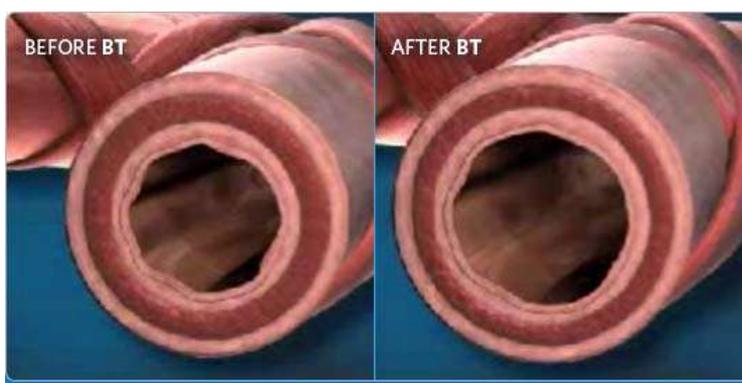
1.5.2 Mécanisme d'action

La thermoplastie bronchique est une technique endobronchique qui permet de délivrer dans les parois des voies aériennes de calibre supérieur à 3 mm, une énergie thermique contrôlée de 65°C (Figure 2.). 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.

Le muscle lisse des voies aériennes respiratoires est un muscle qui tapisse les parois des voies respiratoires dans les poumons ; il a été suggéré comme jouant un rôle dans plusieurs processus

normaux des voies respiratoires, y compris la régulation du tonus bronchomoteur, immunomodulation et le dépôt de la matrice extracellulaire, bien que certains auteurs prétendent aussi que le muscle est une structure résiduelle sans réelle fonction bénéfique. Cependant, la masse du muscle lisse bronchique est considérablement augmenté dans l'asthme par rapport au sujet sain (20). Le muscle lisse bronchique chez les asthmatiques présente donc des anomalies de structure et de fonction (hypertrophie/hyperplasie, anomalies de relaxation et de contractilité) qui participent à la physiopathologie de la maladie. Lors d'une crise d'asthme, la contraction du muscle lisse des voies respiratoires est la principale cause de rétrécissement des voies respiratoires, provoquant des difficultés respiratoires. La thermoplastie est une technique très récente ciblant de façon spécifique le muscle lisse bronchique dans le traitement de l'asthme (7).

Le cathéter de thermoplastie bronchique permet d'acheminer l'énergie thermique à la paroi des voies respiratoires afin de chauffer les tissus en vue de réduire le volume du muscle des voies respiratoires, ce qui peut diminuer la capacité des voies aériennes de se rétrécir et causer des symptômes d'asthme. La thermoplastie bronchique a pour objectif d'éliminer ou de réduire la contractilité des muscles bronchiques sans provoquer macroscopiquement de lésions nécrotiques des voies aériennes. Cependant, ce traitement induit des lésions épithéliales bronchiques microscopiques, responsables d'une toux transitoire, mais avec une régénération complète en trois semaines, contrairement aux cellules musculaires lisses qui ne se reconstituent pas après lésion thermique.



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

Figure 3. Voies aériennes du patient atteint d'asthme sévère avant et après traitement par thermoplastie bronchique

1.5.3 Conditions de réalisation de l'intervention

La thermoplastie bronchique est effectuée dans les installations d'hospitalisation convenablement équipées pour réaliser une bronchoscopie et pour traiter les urgences respiratoires. La technique est utilisée par un médecin ayant reçu une formation et disposant d'une expérience dans la réalisation d'intervention bronchoscopique. Comme beaucoup d'autres procédures d'endoscopie flexible, la thermoplastie bronchique est effectuée sous sédation modérée ou légère anesthésie générale. Selon le fabricant du dispositif ALAIR, le traitement est conçu pour être appliqué une seule fois à vie ; après les trois séances de thermoplastie bronchique, le traitement est terminé, aucune autre séance n'est nécessaire.

Le protocole comprend trois séances de thermoplastie, l'une pour chacun des lobes inférieurs et la 3^{ème} pour les deux lobes supérieurs. Le lobe moyen n'est pas traité. Chaque séance comprend 45 impulsions électriques (de dix secondes chacune) et dure environ une demi-heure. Le traitement complet du poumon se fait en trois séances avec un intervalle d'au moins trois semaines entre chaque séance. Lors de chaque séance de thermoplastie, le patient est traité par 50 mg/jour de prednisone administrée par voie orale pendant cinq jours (trois jours avant la bronchoscopie et

les deux jours suivants la procédure). Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fréquence et de l'aggravation des symptômes respiratoires liés immédiatement à la procédure de thermoplastie bronchique. Ces événements se produisent généralement dans les 24 heures suivant la procédure et se résolvent dans les sept jours, en moyenne, avec des soins standards. Après chaque séance, les patients sont gardés en observation dans le service de pneumologie pendant les 24 heures suivant la procédure (19, 21).

1.5.4 Place de la thermoplastie bronchique dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'asthme sévère persistant

La thermoplastie bronchique ne modifierait pas la prise en charge des patients asthmatiques en matière d'utilisation de médicaments inhalés contre l'asthme existant (corticoïdes et bronchodilatateurs). La thermoplastie bronchique serait une option alternative dans le traitement de l'asthme sévère persistant chez les patients âgés de 18 ans ou plus dont l'asthme n'est pas bien contrôlé par les corticoïdes inhalés et les bêta-2-agonistes à action prolongée et/ou par l'omalizumab pour les patients dont l'asthme est d'origine allergique.

Actuellement, le traitement d'entretien par voie orale de corticostéroïdes, représente la seule option de traitement complémentaire efficace pour les patients ayant un diagnostic confirmé d'asthme non allergique sévère non contrôlé et la première ligne de traitement additionnel « *add-on* » pour les patients diagnostiqués avec l'asthme allergique sévère non contrôlé. Cependant, le traitement prolongé avec les corticoïdes par voie orale est associé à d'importantes morbidités dose-dépendante, comme l'ostéoporose, le diabète/hyperglycémie, les maladies cardiovasculaires, les événements cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les cataractes, l'hypertension oculaire et le glaucome (22), ce qui limite leur utilisation. La thermoplastie bronchique représenterait un moyen efficace dans le long terme et une option alternative beaucoup plus sûre du traitement par corticostéroïdes par voie orale dans l'asthme allergique et non allergique sévère non contrôlé.

Chez les patients souffrant d'asthme sévère non allergique non contrôlé qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication, ou une résistance aux corticoïdes, le « meilleur soin de soutien »³ est la seule option de traitement en plus de leurs médicaments inhalés contre l'asthme existant. La thermoplastie bronchique représenterait donc une autre option de traitement efficace pour ces patients.

Omalizumab est une deuxième ligne de traitement additionnel « *add-on* » pour les patients atteints d'asthme sévère allergique incontrôlé après le traitement d'entretien par voie orale de corticostéroïdes. La thermoplastie bronchique représente potentiellement une alternative efficace à l'omalizumab chez ces patients. La thermoplastie bronchique n'est pas considérée comme une thérapie additionnelle à l'omalizumab, parce que les patients qui ne répondent pas adéquatement à l'omalizumab ne continuent pas à recevoir cette thérapie.

1.5.5 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie

L'intervention par thermoplastie bronchique fait appel à un dispositif médical, le cathéter de radiofréquence ALAIR, qui est marqué CE depuis décembre 2010

1.5.6 Données des politiques d'assurances privées sur la thermoplastie bronchique

L'état de couverture d'assurance pour la TB aux États-Unis diffère selon la région. Des politiques d'assurances privées ont conduit des revues systématiques de la littérature sans méta-analyse pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la TB pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé.

³ Le service d'accompagnement de l'Assurance maladie propose des conseils pour adapter les habitudes et mieux vivre avec l'asthme au quotidien (tabac, surpoids, stress, activité physique ...) <https://www.ameli-sophia.fr/asthme/mieux-vivre-asthme/vie-pratique.html>

Il s'agit d'Aetna 2014 (23), de CIGNA 2015 (24), du groupe *Regence* 2014 (25), *UnitedHealthcare* (UHC) 2015 (26), de *Humana* 2015 (27), et de *BlueCross BlueShield* (BCBS) 2014 (28).

Au total dans leur ensemble, ces organismes considèrent que la TB n'a pas démontré la preuve de son efficacité pour le traitement de l'asthme, par conséquent devrait être limitée à la recherche et l'expérimentation dans l'asthme (Cf. Annexe 5).

1.5.7 Identification dans les nomenclatures étrangères

La thermoplastie bronchique est décrite dans certaines nomenclatures étrangères comme le *Medicare* ou la régie de l'assurance maladie du Québec, sous le libellé de bronchoscopie avec thermoplastie bronchique.

Le traitement de l'asthme sévère par thermoplastie bronchique a été approuvé aux États-Unis par la FDA en avril 2010 (29).

1.5.8 Données de pratiques françaises et internationales

En France, la technique est très récente (premier acte réalisé en 2013) et limitée à deux centres (l'hôpital Bichat à Paris et l'hôpital Nord de Marseille) avec une estimation à 80 actes effectués à juillet 2014 selon le demandeur.

En Europe, la pratique est limitée à quelques centres dans certains pays (Italie, Royaume-Uni, Allemagne, Danemark, Espagne, Pays-Bas, République Tchèque). Cette technique est aussi pratiquée dans plusieurs centres aux États-Unis et au Canada.

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée par la HAS dans ce rapport et définie lors du cadrage (1) est basée sur :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- l'analyse médico-scientifique des données de la littérature sélectionnées ;
- la consultation des organismes de professionnels de santé concernés, en tant que parties prenantes, notamment sur les conditions de réalisation de la technique et les critères d'éligibilité des patients à la technique. Le choix du recueil de l'avis des professionnels en tant que parties prenantes découle de la nécessité d'obtenir des informations médico-techniques complémentaires précises des professionnels de santé exerçant l'acte étudié ; Il s'agit dans ce cas précis, de recueillir la totalité des points de vue des professionnels impliqués dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé, notamment ceux qui réalisent l'acte de thermoplastie bronchique (pour rappel on dénombre actuellement deux centres en France) mais également ceux des autres professionnels ;
- l'interrogation des associations de patients. Le recueil, du point de vue des associations de patients, est une donnée importante à prendre en compte pour l'évaluation de la thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé, car l'efficacité de cette technique est souvent estimée au travers de l'appréciation subjective des patients (la qualité de vie liée à la santé) ;

Les conclusions du rapport d'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

2.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation

2.1.1 Champ d'évaluation

La thermoplastie bronchique est évaluée dans le cadre de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement médicamenteux optimal, chez le patient âgé de plus de 18 ans.

Comme déterminé lors du cadrage de ce rapport (1), la principale question d'évaluation est le rapport bénéfice/risque de la thermoplastie bronchique par rapport à la prise en charge recommandée (traitement d'entretien par corticothérapie orale ou omalizumab) ; il s'agit d'évaluer les critères suivants :

- l'efficacité de la thermoplastie bronchique par rapport au comparateur ;
- la sécurité de la thermoplastie bronchique (tolérance à court et long terme).

Les questions secondaires d'évaluation sont :

- des critères d'éligibilité des patients devant bénéficier de la technique ;
- des conditions de réalisation de la technique.

Sont exclues du champ de l'évaluation :

- la définition de la stratégie thérapeutique de l'asthme ;
- la dimension médico-économique de la thermoplastie bronchique.

2.1.2 Critères de jugement

► Les critères principaux

- Les exacerbations d'asthme :

- exacerbations ayant requis l'hospitalisation ou l'admission dans une unité de soins intensifs,
- exacerbations ayant requis une consultation au service d'urgence ou une visite non programmée,
- exacerbations ayant nécessité le recours aux corticoïdes oraux ou systémique ou une augmentation de la dose requise) ;
- La qualité de vie liée à la santé ;
- Le contrôle de l'asthme ;
- Les événements indésirables graves :
 - événements fatals,
 - admission en hôpital,
 - risque de décès au moment de la survenue de l'événement,
 - invalidité permanente ou significative.

► Les critères secondaires

- Les tests d'exploration de la fonction pulmonaire :
 - le débit exploratoire de pointe,
 - la VEMS 1,
 - le test d'hyperréactivité bronchique ;
- La consommation médicamenteuse régulière pour le contrôle de l'asthme (corticoïdes inhalés +/- les bêta-2-agonistes à action prolongée) selon les recommandations du GINA 2014 (5) ;
- La consommation de médicaments d'urgence ;
- Les jours sans symptômes d'asthme ;
- Les jours d'absence au travail ;
- Les autres événements indésirables ;
- Les critères d'éligibilité des patients pouvant bénéficier de la thermoplastie bronchique ;
- Les conditions de réalisation de la technique.

2.1.3 Synopsis du champ d'évaluation

Le résumé énoncé selon la structuration PICO (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* ou critères de jugement, schéma d'étude) détaille les différents critères de sélection de la littérature :

Tableau 3. PICO

Patients	Patient asthmatique sévère persistant, âgé de 18 ans ou plus dont l'asthme n'est pas bien contrôlé par les corticoïdes inhalés et les bêta-2-agonistes à action prolongée et/ou par l'omalizumab (pour les patients dont l'asthme est d'origine allergique).
Intervention	La thermoplastie bronchique.
Comparateurs	La prise en charge standard maximale.
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Les critères de jugement principaux retenus pour évaluer la thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé sont : <ul style="list-style-type: none"> ▸ les exacerbations de l'asthme, ▸ la qualité de vie liée à la santé, ▸ les effets secondaires graves. • Les critères de jugement secondaires pris en compte sont : <ul style="list-style-type: none"> ▸ le nombre de visites aux services d'urgence, ▸ les hospitalisations, ▸ la fonction pulmonaire, ▸ la consommation des médicaments, ▸ l'absentéisme au travail, ▸ les autres événements indésirables, ▸ les critères d'éligibilité des patients, ▸ les conditions de réalisation.

Schéma d'étude

- Documents publiés depuis janvier 2004.
- Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse, études randomisées contrôlées ou à défaut des études prospectives comparatives (avec ≥ 30 sujets) non incluses dans les revues systématiques, rapport d'évaluation technologique, recommandations de bonnes pratiques pour les données d'efficacité et de sécurité.
- Études observationnelles (études rétrospectives comparatives ou non et des cas rapportés documentés (*case report*) non incluses dans les revues systématiques et les rapports d'évaluation technologique pour les données de sécurité, les critères d'éligibilité et les conditions de réalisation.

2.2 Recherche documentaire

2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases de données bibliographiques *Medline* et *Cochrane Library* ont été interrogées.

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche bibliographique effectuée pour ce rapport (Cf. Annexe 1) a porté sur les sujets et les types d'études tels que rappelés ci-dessus et précédemment définis dans la note de cadrage. Cette recherche visait à identifier les revues systématiques et les méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques internationales pour les données d'efficacité et de sécurité, les revues générales pour les données de généralités sur la prise en charge de l'asthme et les travaux des agences d'évaluation technologique sur la bronchoscopie par thermoplastie bronchique.

La recherche a été limitée aux publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole. Elle a porté majoritairement sur la période janvier 2004 - juillet 2015 ; cependant, pour les essais cliniques et les études de cohortes, la recherche a porté uniquement sur la période janvier 2014 - juillet 2015, une revue *Cochrane* portant sur la thermoplastie bronchique ayant été publiée en 2014. Cette recherche a permis d'identifier 409 articles.

2.2.2 Sites internet

Les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été interrogés. Cette recherche a permis d'identifier 43 articles.

2.3 Sélections des documents identifiés

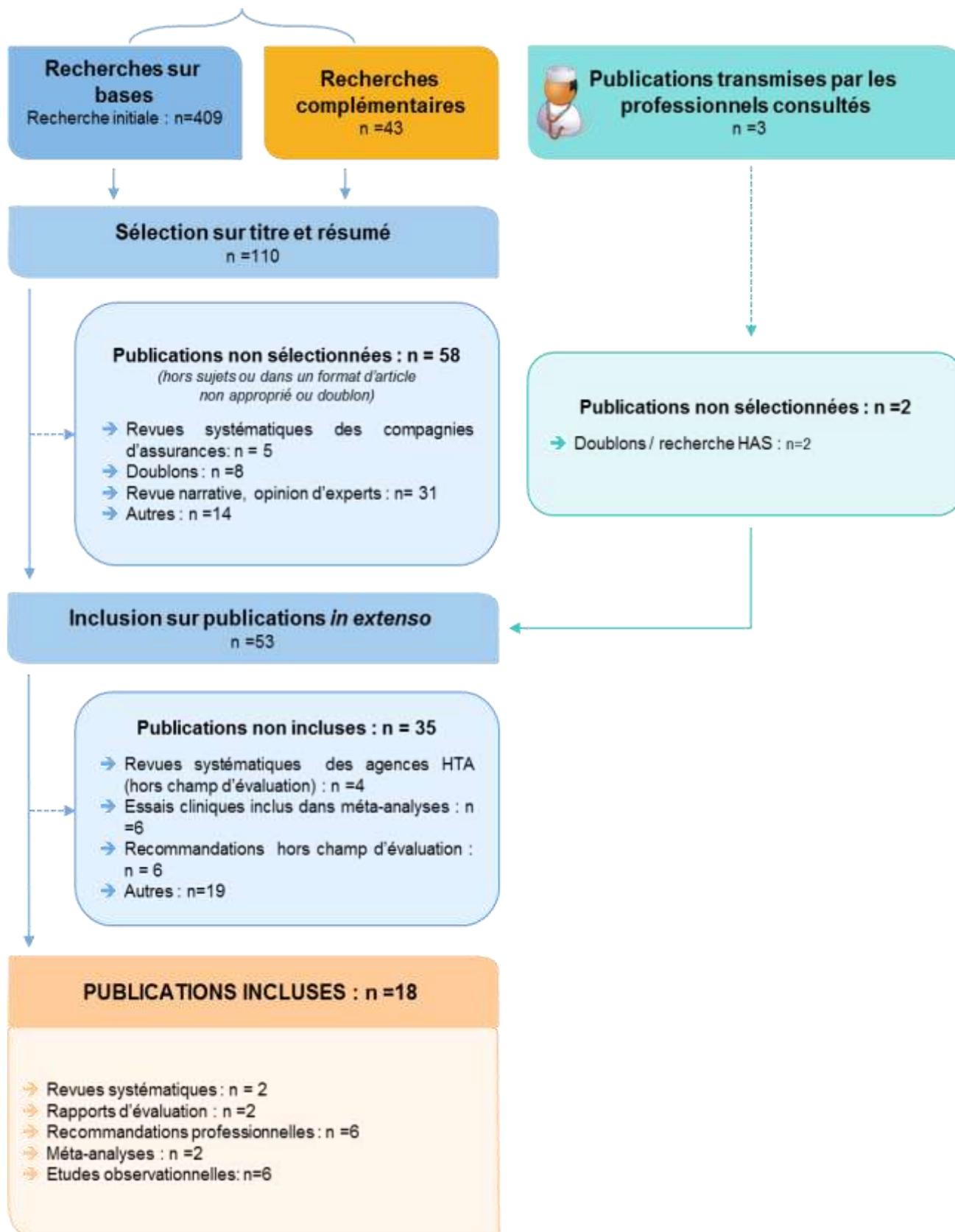
Une première sélection, suivant les critères de sélection de la littérature, a permis de retenir environ 110 articles. Après lecture des titres et résumés, 52 d'articles ont été retenus pour une lecture *in extenso* :

- environ cinq rapports d'évaluation technologique ;
- une dizaine de revues systématiques avec ou sans méta-analyse ;
- environ sept essais cliniques contrôlés randomisés ;
- une dizaine d'études cliniques comparatives non randomisées ;
- une dizaine de séries de cas ;
- une dizaine de recommandations de bonnes pratiques dont le principal objectif est souvent la prise en charge globale de l'asthme.

Une deuxième étape de sélection faite sur articles *in extenso*, a permis de retenir 17 documents analysés et cités dans le rapport.

2.3.1 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



2.3.2 Analyse méthodologique de la littérature

Au total, 18 documents ont été sélectionnés pour répondre aux questions du champ de l'évaluation. Les documents sélectionnés sont les suivants :

- deux revues systématiques avec méta-analyse ;
- deux revues systématiques sans méta-analyse ;
- zéro étude récente (étude contrôlée randomisée et étude prospective comparative non incluse dans les méta-analyses et les HTA) ;
- six études observationnelles ;
- deux rapports d'évaluations technologiques (HTA) ;
- six recommandations de bonnes pratiques.

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales : la grille AGREE II (Cf. Annexe 3) pour les recommandations de bonnes pratiques, la grille AMSTAR pour les revues systématiques et les méta-analyses (Cf. Annexe 6), la grille INAHTA (Cf. Annexe 4) pour les rapports d'évaluation technologique et la grille de la HAS pour évaluer le niveau de preuve scientifique des études. Sur la base de cette analyse, les documents de faible qualité méthodologique ont été exclus de l'évaluation.

Les niveaux de preuve et les gradations utilisées dans chaque recommandation de bonnes pratiques sont détaillés en Annexe 7.

2.4 Parties prenantes

2.4.1 Organismes professionnels consultés

Les professionnels sollicités sont ceux impliqués dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé, notamment ceux qui réalisent l'acte de thermoplastie bronchique mais également les autres professionnels qui ne disposent pas de la technologie. Leur point de vue est recueilli *via* leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) des différentes spécialités médicales concernées :

- Fédération française de pneumologie - Conseil national professionnel de pneumologie ;
- Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation ;
- Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie ;
- Collège de la médecine générale.

2.4.2 Patients interrogés

Les associations de patients sollicitées sont : l'Association asthme et allergies et la Fédération française des associations et amicales de malades, insuffisants ou handicapés respiratoires (FFAAIR).

2.4.3 Modalités de consultation

Ces organismes et associations de patients ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013, dans le cas présent comme groupes concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription de cet acte de bronchoscopie. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁴.

En pratique, en ce qui concerne les anesthésistes-réanimateurs, les allergologues, les médecins généralistes et les associations de patients, le président de chacun des organismes a été directement sollicité afin que le groupe qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été

⁴ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Cf. Annexe 8) ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a eu lieu en juillet 2015. Les retours des parties prenantes ont eu lieu du 7 septembre au 2 octobre 2015. La Fédération française des associations et amicales de malades, insuffisants ou handicapés respiratoires (FFAAIR) n'a pas répondu à cette sollicitation malgré plusieurs relances.

Par ailleurs, pour ce qui concerne la consultation des pneumologues, compte tenu du caractère innovant de cette technique, la position de ceux pratiquant l'acte de thermoplastie, et celle des professionnels prenant en charge les patients asthmatiques sévères sans pratiquer cet acte a été recueilli selon une procédure d'audition semi-directive réalisée au moyen d'un guide d'entretien préétabli (Cf. Annexe 9). Ces experts ont été auditionnés le 16 septembre 2015 et interrogés sur l'analyse du bénéfice/risque de la thermoplastie bronchique par rapport à la prise en charge recommandée, les critères d'éligibilité des patients devant bénéficier de la technique, des conditions de réalisation de la technique, en rapport avec leurs pratiques et leurs expériences. Leurs propos ont été recueillis par la HAS qui a rédigé le compte rendu de cette audition; ce compte rendu ayant ensuite été validé par les personnes auditionnées. Ce compte-rendu figure dans son intégralité en Annexe 9; une synthèse globale de ce compte-rendu est présentée dans le chapitre 3.3.1 de ce rapport.

3. Résultats de l'évaluation

Les trois principales études contrôlées randomisées publiées sur la TB dans la prise en charge de l'asthme avec leurs études d'extension à 2, 3 et 5 ans sont présentées en Annexe 2. Les résultats de ces trois études ont été repris et analysés dans les revues systématique avec ou sans méta-analyse, les rapports d'évaluation technologiques et les recommandations de bonnes pratiques présentés dans ce cadre.

L'étude *Asthma Intervention Research Trial* (AIR) (30) avait été réalisée dans 11 centres (Canada, Angleterre, Brésil et Danemark) chez des patients (56 dans le groupe TB et 56 dans le groupe témoin avec traitement standard) nécessitant un traitement par des corticostéroïdes inhalés (CSI) et un bronchodilatateur de longue durée d'action pour contrôler leur asthme. Le critère principal de jugement était la fréquence des exacerbations légères.

L'étude *Research In Severe Asthma Trial* (RISA) (31) réalisée dans plusieurs centres (Canada, Angleterre, Brésil) avait inclus des patients asthmatiques non contrôlés malgré des doses importantes de CSI (15 patients dans le groupe TB *versus* 17 patients avec des traitements usuels). Après évaluation initiale, un essai de sevrage des CSI ou des corticostéroïdes oraux avait été effectué entre les semaines 22 à 36 de l'étude.

Un dernier essai clinique randomisé, appelé AIR 2, (32) réalisé dans 30 centres (Etats-Unis, Canada, Angleterre, Brésil, Pays-Bas et Australie), avait inclus des asthmatiques non contrôlés malgré des CSI à doses élevées et un bronchodilatateur de longue durée d'action. Cent quatre-vingt-dix patients (n=190) furent traités par TB *versus* 101 patients qui ont eu une bronchoscopie placebo (thermoplastie bronchique simulée qui consistait à reproduire la technique dans tous ses aspects visuels et auditifs mais aucune énergie par radiofréquence n'était libérée par le cathéter). L'équipe d'intervention n'était pas en insu du traitement. Les visites d'évaluation et de suivi ont été réalisées en double insu. Le critère de jugement principal étudié était basé sur les modifications de la qualité de vie (moyenne à 6, 9 et 12 mois en comparaison avec la valeur initiale).

3.1 Efficacité et sécurité cliniques de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé

Dix-sept études ont été sélectionnées et analysées conformément au chapitre 2.3.2, seulement 15 études ont été retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité clinique de la TB pour la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé. Il s'agit de :

- revues systématiques de la littérature avec méta-analyses ;
- rapports d'évaluations technologiques (HTA) ;
- recommandations de bonnes pratiques ;
- études observationnelles (études rétrospectives comparatives ou non et des cas rapportés documentés (*case report*) pour les données de sécurité.

3.1.1 Revues systématiques de la littérature avec méta-analyse

Deux revues systématiques de la littérature avec méta-analyse ont été retenues. L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de qualifier ces méta-analyses de qualité méthodologique moyenne (33) et de bonne qualité méthodologique pour la revue *Cochrane* (34).

► Méta-analyse de Wu *et al.*, 2011 (33)

Il s'agit d'une revue systématique et méta-analyse des données publiées à une année des trois études contrôlées randomisées AIR, RISA et AIR 2. Deux études avaient pour groupe contrôle le traitement standard (corticostéroïdes inhalés et bêta agonistes de longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux) et une étude avait pour groupe contrôle une bronchoscopie simulée. L'objectif de

cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la TB dans le traitement de l'asthme sévère persistant modéré à sévère. Le critère d'évaluation principal retenu pour cette méta-analyse était l'amélioration du score de qualité de vie liée à la santé évalué par le questionnaire spécifique à l'asthme (AQLQ), une amélioration de 0,5 point de ce score par rapport à la valeur initiale avait été considérée par les auteurs comme cliniquement pertinente. Les critères d'évaluation secondaires étaient : effets indésirables respiratoires, hospitalisations pour effets indésirables respiratoires (exacerbations) et amélioration du débit expiratoire de pointe matinal (DEP).

Résultats

La méta-analyse des données regroupées des trois essais cliniques (421 patients) avait rapporté les résultats suivants :

Critère principal

- La qualité de vie :

La méta-analyse des deux essais cliniques qui avaient comparé la TB au traitement médicamenteux standard avait suggéré une amélioration moyenne statistiquement significative du score de la qualité de vie dans le groupe TB par rapport au groupe contrôle (différence moyenne pondérée =0,86 ; IC 95% [0,47 ; 1,25] ($P < 0,0001$). Il y avait une homogénéité dans les groupes contrôles.

Les résultats des données combinées par le modèle à effet aléatoire avaient montré que le score de qualité de vie après une année était significativement plus élevé chez les patients du groupe TB versus les patients du groupe contrôle (3 essais cliniques, 421 patients ; différence moyenne pondérée =0,63 ; IC 95 % : [0,10 ; 1,15] ; $p=0,02$) ; pour le critère d'évaluation principal du scores de qualité de vie, l'analyse de corrélation de rang de Begg's avait montré $p = 0,15$ et le test de EGGER $p = 0,06^5$

Critère d'évaluation secondaires

- Exacerbations :

Durant la période de traitement (jour de la première séance de traitement par TB à 6 semaines après la dernière séance de TB), le risque d'hospitalisation pour effets indésirables respiratoires était significativement plus élevé dans le groupe TB par rapport au groupe contrôle $RR=3,78$ IC 95 % [1,39;10,24] $p=0,009$. A un an de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de risque d'hospitalisation $RR = 1,15$ IC 95 % [0,47;2,79].

- Effets indésirables :

Durant la période de traitement, il y avait une augmentation d'effets indésirables respiratoires dans le groupe TB (1113 événements chez 257 patients) versus (369 événements chez 164 patients) du groupe contrôle (résultat du test de comparaison non renseigné).

Cependant, durant la période post-traitement (à partir de la fin de la période de traitement par TB à la dernière visite de suivi à 12 mois), il n'y avait pas d'augmentation d'évènements indésirables respiratoires. Les événements respiratoires les plus fréquemment observés étaient une respiration sifflante, toux, gêne respiratoire, dyspnée, toux productive, expectoration décolorée.

Conclusions des auteurs

Les facteurs limitant l'interprétation et la validité de la méta-analyse cités par les auteurs étaient :

- l'hétérogénéité des caractéristiques des patients inclus, de la méthode de l'étude, et des protocoles de traitement entre les études ;

⁵ Those undertaking meta-analyses and systematic reviews need to take account of publication bias by performing a thorough search for unpublished studies. Additionally, a number of publication bias methods have been developed, including selection models and methods based on the funnel plot, such as Begg's test, Egger's (test Egger's test of the null hypothesis that there is no funnel plot asymmetry).

- la petite taille de l'échantillon en raison de la méta-analyse ayant été limitée aux trois ECR et le manque de puissance des essais inclus pour détecter d'autres résultats ;
- absence de données individuelles sur les patients et des informations pour l'analyse stratifiée

Les auteurs ont conclu que la thermoplastie bronchique semble prometteuse et bien tolérée à un an de suivi mais des études cliniques contrôlées supplémentaires à long terme sont nécessaires pour poursuivre l'évaluation de l'efficacité et la sécurité.

► Méta-analyse de Torrego *et al.*, 2014 (34)

En 2014, *Cochrane* avait publié une revue systématique avec méta-analyse des trois études contrôlées randomisées AIR, RISA et AIR 2. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques. Les auteurs de la méta-analyse disposaient des résultats de l'étude d'extension à 2 et 5 ans d'AIR (35), et des résultats d'observation à 5 ans des études AIR 2 (36) et RISA (37).

Cinq années de données de suivi d'observation de l'essai RISA (37) et de l'essai AIR 2 (36) avaient été publiées pour les participants qui ont reçu la TB au cours de la période d'étude (mais pas pour les groupes témoins).

Les limites de l'étude d'extension d'AIR (35) étaient l'absence d'insu, 18 % des patients du groupe TB et 56 % du groupe contrôle étaient perdus de vue, les patients du groupe contrôle dont l'asthme est sévère étaient plus susceptibles d'abandonner l'étude, la fonction respiratoire a été évaluée chez les patients sans traitement, inégale durée de suivi pour l'ensemble des patients.

Les données des études d'extension n'ont pas été combinées aux autres données pour les estimations des effets du traitement par TB, les auteurs de la méta-analyse ont donc rapporté et discuté ces résultats.

Les critères d'évaluation retenus pour cette méta-analyse étaient la qualité de vie liée à la santé évaluée par les questionnaire spécifique à l'asthme (AQLQ), spécifique à la respiration ou générale, une amélioration de 0,5 point de ce score par rapport à la valeur initiale avait été considérée par les auteurs comme cliniquement pertinente ; le contrôle de l'asthme évalué par les questionnaires de contrôle de l'asthme (ACQ), une amélioration de 0,5 point de ce score par rapport à la valeur initiale avait été considérée par les auteurs comme cliniquement pertinente, le nombre d'exacerbations et les événements secondaires graves pour les critères principaux, les tests d'exploration de la fonction pulmonaire, la consommation médicamenteuse, l'utilisation des médicaments d'urgence, les jours sans symptômes, les jours d'absence scolaire ou au travail et les effets indésirables pour les critères secondaires.

Résultats

Critères d'évaluation primaires

- Qualité de vie (score AQLQ) :
A un an, il y avait une petite amélioration statistiquement significative de la qualité de vie des patients du groupe thermoplastie comparé au groupe contrôle (3 essais, 429 patients, différence moyenne = 0,28 IC 95 % [0,07 ; 0,5] (niveau de preuve modéré).
Ce résultat est entrainé par les estimations de l'effet des deux études comparant la thermoplastie au traitement standard alors que l'essai qui avait comparé la thermoplastie à la bronchoscopie placebo était parvenu à une différence statistiquement significative mais cliniquement non pertinente (le degré d'amélioration de cette mesure (différence = 0,2) détectée entre les deux groupes est inférieure à la différence minimale cliniquement importante soit 0,5 point). Considérant l'hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse, les auteurs ont conclu que cette amélioration de la qualité de vie était non significative.
- Contrôle de l'asthme (score ACQ) :

Le score de contrôle de l'asthme n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes d'intervention à un an de suivi (3 essais, 429 patients, score de contrôle = -0,15 IC 95 % [-0,40 ; 0,10] (niveau de preuve modéré).

- Le nombre d'exacerbations : exacerbations ayant requis l'hospitalisation ou l'admission dans une unité de soin intensif, exacerbations ayant requis une consultation au service d'urgence ou une visite non programmée, exacerbations ayant nécessité le recours aux corticoïdes oraux ou systémique ou une augmentation de la dose requise.

Deux études avaient rapporté des résultats sur les exacerbations, mais les auteurs de la méta-analyse n'avaient mis en commun les données. Pour l'étude AIR 2, le taux d'exacerbations sévères par patient et par année était plus faible dans le groupe de patients traités par TB après 12 mois de traitement comparé au groupe contrôle ($0,48 \pm 0,067$ vs $0,70 \pm 0,122$ exacerbations par patient année, respectivement). Dans l'étude AIR, aucune différence significative n'avait été montrée pour le nombre d'exacerbations sévères par patient et par semaine. Dans le groupe thermoplastie bronchique, une proportion significativement plus faible de participants avait connu des exacerbations sévères par rapport au groupe contrôle (26% des participants 40% respectivement).

L'essai clinique avec le groupe placebo (AIR 2) avait montré une réduction de la proportion de patients qui se rendent aux urgences pour des symptômes respiratoires (15,3 % pour le groupe placebo versus 8,4 % pour le groupe thermoplastie).

- Effets indésirables graves : décès, hospitalisation, risque de décès au moment de l'évènement et invalidité permanente ou importante ;

Les participants traités par thermoplastie bronchique avaient un risque plus élevé d'hospitalisation pour effets indésirables respiratoires au cours de la période de traitement (3 essais, 429 participants; RR 3,50, IC 95% [1,26- 9,68]; niveau de preuve élevé).

Ce résultat représente une augmentation absolue d'hospitalisation de 2% à 8% (IC à 95% 3% - 23%) pendant la période de traitement. Cela signifie que 6 % des patients traités par thermoplastie (IC à 95%) [1 - 21] nécessiteraient une hospitalisation supplémentaire au cours de la période de traitement. Aucune différence significative dans le risque d'hospitalisation n'a été observée après la période de traitement ; RR 1,12, IC 95% [0,44 - 2,85].

Les auteurs avaient rapporté que durant la période de deux à trois ans, pendant l'étude d'extension, les patients du groupe TB avaient été plus hospitalisés pour symptômes respiratoires par rapport aux patients du groupe contrôle, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. A cinq ans de suivi, les participants du groupe TB qui ont eu recours à une hospitalisation et le nombre d'hospitalisation pour évènements indésirables respiratoires n'avaient pas empiré comparativement aux 12 premiers mois de suivi (35).

Aucune étude n'avait enregistré des décès au cours de la période d'étude.

Critères d'évaluations secondaires

- Exploration fonctionnelle respiratoire :

Les essais n'avaient montré aucune amélioration significative des paramètres de la fonction pulmonaire due à la TB à 12 mois de suivi. Un rapport sur les résultats de suivi à long terme de l'étude AIR (35), avait montré la stabilité des valeurs de la VEMS1 après 5 ans. La dose de méthacholine donnant une diminution de 20% du VEMS1 était améliorée pour le groupe de thermoplastie dans les années deux et trois, mais pas au cours de la première année de suivi. Cependant le manque de suivi pour le groupe contrôle dans les années quatre et cinq empêche l'interprétation de la pertinence de ce résultat.

- Consommation de médicaments d'urgence :

La méta-analyse n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes d'intervention en terme d'utilisation des médicaments d'urgence sur 12 mois (3 essais, 429 participants ; différence moyenne -0,68 bouffées / par semaine (IC à 95%) [-3,63 - 2,28] (faible niveau de preuve)

- Evénements indésirables :

Pendant les six semaines où les participants ont été traités avec la TB dans l'essai AIR, ils ont connu un plus grand taux d'évènements indésirables respiratoires que les participants du

groupe de contrôle (407 événements contre 106 événements, résultat du test de comparaison non renseigné), dont les principaux sont la dyspnée, la respiration sifflante et la toux ; la plupart de ces événements indésirables étaient d'intensité légère (69 %), mais un tiers des participants a connu des événements indésirables modérés. Dans la période post-traitement, le taux d'événements indésirables était similaire entre les groupes

La plus grande augmentation des effets indésirables respiratoires avec la TB avait également été notée dans l'essai de RISA. Pendant la période de traitement, le nombre d'événements indésirables respiratoires était de 136 chez les participants du groupe TB comparativement à 57 chez les participants traités avec un traitement médical, (résultat du test de comparaison non renseigné). Les événements indésirables les plus fréquemment observés étant une respiration sifflante, la toux et, dans certains cas une gêne thoracique. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère (49%) ou moyenne (41%). Bien que durant la période post-traitement, plus de la moitié des participants avait une respiration sifflante ou de dyspnée, aucune différence entre les groupes n'a été notée.

L'essai AIR 2 avait rapporté que plus de participants dans le groupe de TB avaient connu des événements indésirables respiratoires au cours de la période de traitement par rapport à ceux recevant la TB simulée (85% vs 76%), et les événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas. Plus de participants du groupe de thermoplastie bronchique par rapport à ceux du groupe témoin avait connu un composite de plusieurs symptômes liés à l'asthme (52 vs 39); les plus courantes étaient une respiration sifflante, malaise à la poitrine, de la toux et des douleurs thoraciques.

Pour tous les essais inclus dans la méta-analyse, la plupart des événements indésirables expérimentés par les participants du groupe TB pendant la période de traitement étaient survenus le jour suivant la bronchoscopie, mais avaient été résolus dans les sept jours suivant la procédure. Les rapports d'étude d'extension pour le suivi à long terme n'avaient montré d'événements indésirables liés à la TB (35).

Autres résultats des études d'extension

Durant la période d'extension, lorsque les données pour les participants du groupe contrôle étaient disponibles à deux et trois ans de suivi, le taux d'événement indésirables respiratoires n'était pas significativement différent entre les groupes (35, 38).

Cinq années de données de suivi d'observation de l'essai RISA avait été publié, sur des données pour les participants qui ont reçu la TB au cours de la période d'étude (mais pas pour les groupes témoins). Les participants traités avec la TB avaient montré une diminution non statistiquement significative du nombre de visites aux urgences au cours de la période de suivi de cinq ans (moyenne de 0,12 visites / participant / année) par rapport à l'année précédant l'intervention (0,36 visites / participant / année). Ces participants ont également montré une diminution du nombre d'hospitalisations au cours du suivi (taux global de 0,23 hospitalisations / participant / année pendant cinq ans) par rapport à l'hospitalisation connu avant l'intervention (0,71 hospitalisations / participant / année) (37).

À cinq ans de suivi observationnel pour 85,3% des patients de l'étude, les participants traités par thermoplastie bronchique dans l'étude AIR 2 avaient montré une diminution maintenue dans le taux d'exacerbations sévères en comparaison avec l'année précédant le traitement. Dans cette étude, les proportions de participants qui avaient eu des exacerbations sévères à chaque année de suivi par rapport à la première année après traitement par TB n'étaient pas significativement différents. La réduction de la proportion de participants qui avaient des exacerbations sévères dans l'année suivant la thermoplastie (30,9%) par rapport aux 12 mois avant thermoplastie (51,6%) a été maintenue durant la période de suivi (diminution moyenne de 44%) (Résultat du test de comparaison non renseigné) (36).

Conclusions des auteurs

Selon les auteurs, l'absence de bronchoscopie placebo pour les groupes contrôle et le manque d'insu dans deux des trois des études incluses soulèvent des questions concernant l'effet placebo. La TB chez les patients asthmatiques modéré à sévère fournit un bénéfice clinique modeste en termes de qualité de vie et de taux d'exacerbations, et il n'y avait aucune différence significative dans les scores de contrôle de l'asthme. Les résultats sur la qualité de vie comporte un risque de biais, les principaux résultats avaient été observés dans les études n'ayant pas inclus de traitement simulé pour le groupe contrôle. La TB augmente le risque d'événements indésirables durant la procédure de traitement, mais avec un profil de sécurité raisonnable à la fin du traitement par bronchoscopie. La qualité globale des éléments de preuve concernant la TB est modérée. Les auteurs avaient conclu que des données supplémentaires provenant d'essais cliniques et les registres étaient nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action de thermoplastie bronchique.

3.1.2 Publications des agences d'évaluations technologique (*Health technology assessment, HTA*)

Deux travaux d'agences d'HTA évaluant la TB dans la prise en charge de l'asthme sévère persistant ont été identifiés. L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure que ces travaux sont de bonne qualité méthodologique.

► Rapport d'évaluation technologique du *California Technology assessment Forum (CTAF)* (39)

En 2011, le CTAF avait publié un rapport d'évaluation technologique basé sur une revue systématique de la littérature pour évaluer la preuve scientifique de l'utilisation de la TB pour le traitement de l'asthme sévère. Les critères d'évaluations avaient été l'efficacité (exacerbations d'asthme, consultation aux urgences, hospitalisations, utilisation de corticoïdes oraux et qualité de vie) et la sécurité.

Le CATF avait identifié huit références publiées décrivant :

- trois séries de cas dont l'étude de mise au point de la technique effectuée chez les chiens (40), l'étude de faisabilité et de tolérance effectuées chez 9 patients programmés pour résection pulmonaire chirurgicale (41) et l'étude de l'équipe canadienne qui avait utilisé la TB chez 16 patients asthmatiques adultes légers à modérés (42).
- trois essais cliniques randomisés (AIR, RISA, AIR2) conduits chez les patients asthmatiques comparant directement la thermoplastie bronchique au traitement médical conventionnel (Cf. Annexe 2.)

Résultats et conclusions

Après avoir examiné la preuve de l'efficacité de la thermoplastie pour l'asthme sévère réfractaire, le CTAF avait noté qu'il y avait plus d'événements indésirables respiratoires dans le groupe TB au cours de la période initiale de traitement, y compris un excès d'hospitalisations. Après la période initiale de traitement, il y a eu une réduction du nombre de visites aux urgences, mais pas en termes d'hospitalisations pour le groupe TB par rapport au groupe témoin. La CTAF avait conclu que, bien que les avantages du traitement soient limités, de nettes améliorations sont suffisantes pour recommander cette technique chez les patients qui ont peu d'autres options. La CTAF avait noté qu'il reste quelques incertitudes quant aux séquelles à long terme de la TB. L'étude d'extension AIR sur le suivi de 45 participants traités avec TB à cinq ans n'avait trouvé aucune détérioration de la fonction pulmonaire sur la spirométrie ou de découvertes inattendues sur la radiographie pulmonaire. Aucun cas de bronchectasie ou des dommages fibrotiques n'avaient été rapportés. Toutefois, le nombre de patients suivis sur cinq ans est relativement faible, de sorte qu'il peut encore y avoir quelques effets indésirables rares à long terme qui doivent encore être identifiés.

► Rapport d'évaluation technologique de Hayes (43)

En 2012, le groupe Hayes avait publié un rapport d'évaluation technologique fondé sur une revue systématique de la littérature. L'objectif était d'évaluer le traitement par TB dans l'asthme sévère persistant. Les critères de jugements retenus pour cette évaluation étaient l'efficacité, la sécurité et les critères de sélection des patients. Les trois essais cliniques contrôlés randomisés disponibles évaluant la TB pour le traitement de l'asthme sévère avaient été analysés dans ce rapport. En plus de ces trois études, les auteurs avaient inclus dans l'analyse les résultats de suivi à 5 ans de l'étude AIR (Cf. Annexe 2).

Résultats et conclusions

Après analyse, le Hayes avait conclu que le traitement par TB était associé à une augmentation statistiquement significative de complications, dont la dyspnée, une respiration sifflante, gêne thoracique, réveils nocturnes, la décoloration des expectorations, la toux et la toux productive au cours de la période de traitement, mais la plupart de ces complications étaient d'intensité légère ou modérée. Au cours de la première année de suivi après la TB, des avantages ont été observés, dont l'amélioration de la qualité de vie, le soulagement des symptômes, la réduction de l'utilisation de médicaments, et la réduction des passages aux services d'urgence.

Les gradations suivantes avaient été attribuées par le Hayes

En ce qui concerne la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère, persistant chez des patients âgés de 18 ans ou plus et dont l'asthme n'a pas été bien contrôlé par des bronchodilatateurs ou des glucocorticoïdes à action prolongée : cette évaluation renvoie à un petit corps principalement de haut niveau de preuves les études AIR, RISA et AIR 2 (Cf. Annexe 2), ce qui suggère que la thermoplastie est raisonnablement sûre et certainement efficace à court terme, et l'insuffisance de preuve concerne la sécurité à long terme et l'efficacité de cette procédure (**Grade C**)

Thermoplastie bronchique pour l'asthme léger à modéré chez les patients pédiatriques, ou chez les patients qui ont des contre-indications spécifiques à la thermoplastie, y compris un dispositif implanté électronique, un traitement antérieur par une procédure complète de thermoplastie bronchique, la sensibilité aux médicaments utilisés pendant la procédure, l'infection respiratoire actif, trouble de la coagulation connu, le besoin d'anticoagulants ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne peuvent pas être interrompus, ou crise d'asthme ou la modification de dose de glucocorticoïdes systémiques dans les 14 jours précédents. Cette évaluation reflète l'absence d'études évaluant la thermoplastie bronchique chez les patients qui répondent à ces critères (**Grade D2**).

3.1.3 Études récentes non incluses dans les méta-analyses ou HTA

À ce jour la recherche systématique effectuée dans le cadre de cette évaluation n'a pas permis d'identifier d'essais cliniques contrôlés randomisés ou d'études comparatives prospectives permettant une mise à jour des données analysées pour l'efficacité et/ou la sécurité de la TB pour le traitement de l'asthme sévère depuis la méta-analyse de *Cochrane* 2014.

3.1.4 Les recommandations de bonnes pratiques

Six recommandations internationales ont été identifiées pour répondre à la question de l'efficacité et la sécurité de la TB dans le traitement de l'asthme sévère :

- le *Global Strategy for Asthma* (GINA) de 2011 (2) et son actualisation de 2014 (5) sont des recommandations conjointes du Royaume-Uni, des USA, de l'Afrique du sud, des Pays-Bas, du Canada et du Brésil en collaboration avec l'Institut national du cœur, poumon et sang et l'OMS ;

- les recommandations anglaises : celle du *British Thoracic Society Guidelines for advanced diagnostic and flexible bronchoscopy in adults* de 2011 (44) et celle du NICE *interventional procedure guidance* de 2012 (45) ;
- la recommandation américaine de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* de 2014 (46) ;
- la recommandation conjointe des deux principales sociétés savantes internationales regroupant pneumologues, allergologues, physiologistes et pneumo-pédiatres (l'*American Thoracic Society (ATS)* et l'*European Respiratory Society (ERS)*) : *guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma* de 2014 (47).

Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces recommandations a été appréciée avec la grille AGREE II, les résultats de cette analyse critique sont présentés en Annexe 3.

En résumé :

- deux recommandations sont de bonne qualité méthodologique, celle conjointe de l'ATS et de l'ERS de 2014, ainsi que celle de l'ACCP de 2014 ;
- les trois recommandations sont de qualité méthodologique moyenne : le GINA de 2014 et les deux recommandations anglaises de 2011 et de 2012 ;
- une recommandation est de mauvaise qualité méthodologique, celle du *Global Strategy for Asthma (GINA)* de 2011.

Résultats

Sur les six recommandations traitant de l'efficacité et de la sécurité de la TB dans la prise en charge de l'asthme sévère, seules cinq recommandations de qualité méthodologique (bonne et moyenne) ont été retenues pour cette question. La recommandation de mauvaise qualité a été exclues de cette analyse ;

Le tableau récapitulatif des résultats des recommandations identifiées est présenté en Annexe 3.

► D'après les recommandations du GINA de 2014 (5)

La thermoplastie bronchique peut être envisagée pour certains patients adultes atteints d'asthme sévère chez qui la maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement correspondant au 5^{ème} palier du traitement médicamenteux (traitement additionnel par corticothérapie orale ou par omalizumab : anticorps monoclonal anti-IgE) (**Grade B**)

La preuve scientifique est limitée et les patients sont sélectionnés (critères de sélection des patients inclus dans les essais cliniques ayant validés la technique), par ailleurs, les effets à long terme ne sont pas connus.

► Selon l'ACCP de 2014, (46)

Sur la base des données de forte preuve clinique (les essais cliniques AIR, RISA et AIR 2 rapportés en annexe 2), la thermoplastie bronchique offre une option de traitement importante pour les patients adultes atteints d'asthme sévère qui continuent d'être symptomatiques malgré un traitement médical maximal et, par conséquent ne doit pas être considérée comme expérimentale.

L'ACCP recommande donc que tous les assureurs publics et privés offrent une couverture et le paiement de la thermoplastie bronchique chez les patients adultes souffrant d'asthme sévère persistant, mal contrôlé qui continuent d'éprouver des exacerbations d'asthme, des visites aux services d'urgence et des hospitalisations malgré un traitement médical maximal. Cela permettra de fournir aux médecins et patients une option sûre et efficace de traitement et de permettre à la communauté médicale et au payeur pour développer les données d'utilisation et les résultats dans leurs propres populations (**Recommandation non gradée**)

► Selon l'ATS et l'ERS de 2014 (47)

La thermoplastie bronchique est recommandée chez les adultes atteints d'asthme sévère uniquement dans le cadre d'une commission d'examen institutionnelle validée par un registre systématique indépendant ou d'études cliniques (**Recommandation forte, très faible niveau de preuve**).

Des études conçues spécifiquement sont nécessaires pour définir ses effets sur les critères objectifs pertinents, tels que les taux d'exacerbation, et sur les effets à long terme sur la fonction pulmonaire. Des études sont également nécessaires pour mieux comprendre ses avantages sur le long terme et la recherche de sécurité supplémentaire pourrait avoir un impact important sur cette recommandation

► Selon le British Thoracic Society Guidelines for advanced diagnostic and flexible bronchoscopy in adults de 2011 (44)

La thermoplastie bronchique est une option de traitement possible chez des patients sélectionnés avec asthme sévère persistant malgré un traitement maximal, bien que sa place dans le traitement de l'asthme reste à établir (**GRADE A**)

L'innocuité à long terme et l'efficacité de l'intervention restent floues. Le suivi des patients traités à plus long terme est recommandé (**Accord d'expert**)

► Recommandation du NICE *interventional procedure guidance* de 2012 (45)

Selon la revue de la littérature, la thermoplastie bronchique a démontré la preuve de son efficacité dans l'amélioration des symptômes, la qualité de vie et la réduction des exacerbations et hospitalisations chez patients atteints d'asthme sévère. Bien que la preuve de la sécurité de l'intervention soit adéquate dans le court et moyen terme, plus de preuves de l'innocuité à long terme sont nécessaires; donc la thermoplastie ne doit être utilisée qu'après établissement de modalités spéciales pour la gouvernance clinique, du consentement du patient et dans le cadre de la recherche ou de l'évaluation.

Les cliniciens qui souhaitent entreprendre la thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère doivent prendre les mesures suivantes :

- informer les dirigeants de la gouvernance clinique dans leurs responsabilités ;
- veiller à ce que les patients comprennent l'incertitude quant à l'efficacité de la procédure et de la sécurité à long terme, et la possibilité d'une aggravation initiale des symptômes, et de leur fournir des informations écrites claires. En outre, l'utilisation du guide de l'information pour les patients du NICE (*Understanding NICE guidance*) est recommandée ;
- les cliniciens doivent fournir les détails de tous les patients subissant cette procédure pour le registre de l'asthme sévère ;
- la sélection et le traitement des patients doivent être effectués par une équipe respiratoire ayant une expertise particulière dans la gestion de l'asthme difficile et sévère.

Le NICE encourage des recherches supplémentaires pour évaluer la sécurité à long terme et l'efficacité de la thermoplastie bronchique. Les résultats des recherches devraient inclure des mesures objectives de la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes, les exigences de médicaments et la qualité de vie. A long terme les résultats d'innocuité et d'efficacité sont particulièrement importants.

3.1.5 Études observationnelles : études rétrospectives comparatives ou non et des cas rapportés documentés (*case report*) – résultats de sécurité

La recherche bibliographique complémentaire sur des nouvelles données pour la sécurité de la thermoplastie bronchique a permis d'identifier quatre séries de cas dont deux études (48, 49) n'ont pas encore fait l'objet de publications d'articles, nous ne disposons que des abstracts présentés lors des congrès.

Les études analysées dans ce chapitre sont de faible niveau de preuve, les résultats sont à considérer avec beaucoup de réserve car présentent plusieurs limites méthodologiques :

- il s'agit en majorité des séries de cas prospectif et du faible effectif ;
- les objectifs définis sont descriptifs ;
- la période de suivi très courte ne permettant pas le recueil des événements tardifs.

► Étude rétrospective

L'étude de Bicknell *et al.* de 2015 (50) avait pour objectif de comparer les résultats de sécurité et d'efficacité de la TB 12 mois après l'intervention chez 10 patients clinique et 15 patients recrutés aux essais cliniques de TB (5 dans l'essai AIR, 3 dans RISA et 7 dans AIR2) du même centre. Des événements indésirables étaient semblables dans les deux groupes de patients. La plupart des patients avaient rapporté une légère dégradation de symptômes d'asthme quelques jours après chaque la procédure. Pendant la période peri-opératoire, des admissions hospitalières sont arrivées chez trois patients (deux pour l'asthme; une pour une atélectasie pulmonaire partielle qui a répondu au traitement médical ordinaire). Des améliorations cliniques sont arrivées à 50 % des patients de clinique comparés avec 73 % des patients de recherche.

L'étude de Doeing *et al.* de 2013 (51) avait pour objectif de recueillir les données cliniques de sécurité de huit patients asthmatiques sévères (tels que définis par un groupe d'experts : l'*expert panel report 3* (EPR-3) (52)) et non contrôlés sur une période d'une année avant la thermoplastie bronchique et à 15 et 72 semaines après TB.

Aucun sujet n'avait eu d'effets indésirables graves inattendus en raison de la bronchoscopie ou de la TB. Il n'y avait aucun décès, et aucun de ces patients n'a requis d'intubation ou ventilation à pression positive intermittente par voie nasale (VPPIN) suite à la TB. Quatre patients ont eu recours à une nuit d'observation après leur procédure initiale de TB en raison d'une respiration sifflante ou d'une augmentation fréquence d'utilisation de bronchodilatateurs de secours. Deux patients ont requis une nuit d'observation après leur deuxième procédure de TB : l'un pour atélectasie du lobe inférieure et l'autre nécessitant l'augmentation de la fréquence des bronchodilatateurs. Trois patients ont requis une observation durant la nuit après l'intervention de TB finale : deux pour usage fréquent bronchodilatateur et l'autre pour infection des voies respiratoires inférieures. Enfin, un patient a développé une hémoptysie moyenne et une infection des voies respiratoires inférieures respectivement le 6^{ème} et le 23^{ème} jour après sa troisième procédure de TB. Un examen bronchoscopique après l'épisode de l'hémoptysie n'avait révélé aucune source de saignement, et le patient n'a pas nécessité d'autre intervention.

Pour les huit patients, il n'y n'avait aucun changement significatif du taux de VEMS1 pré-bronchodilatateur à au moins 15 semaines après la TB ($51,8 \pm 8,6$ % avant TB vs $52,1 \pm 9,2$ % après TB ; $p = 0,4$). En outre, aucun patient n'avait eu une augmentation du taux moyen d'hospitalisation après la période post-traitement par TB (de $2,88 \pm 1,20$ hospitalisations pour asthme pendant l'année précédant la TB par rapport à $0,50 \pm 0,33$ hospitalisations pendant le suivi médian à 31 semaines suivant la TB). Les auteurs avaient conclu que ce résultat suggérait que la TB était sans risque pour les patients souffrant d'asthme avec obstruction bronchique fixe.

► Cas rapportés documentés ces (*case report*)

Doeing *et al.* en 2013 (53) ont rapporté le cas d'une patiente souffrant d'asthme sévère persistant avec obstruction bronchique fixe qui, malgré un traitement par thermoplastie bronchique n'avait pas obtenu de réduction des muscles lisses bronchique. Il s'agissait d'une patiente de 62 ans qui avait subi une TB sans complications apparentes. Cependant, des exacerbations avaient persisté malgré ce traitement. Deux jours après la deuxième séance de TB, la patiente a présenté une aggravation de son asthme une hospitalisation pendant deux jours dans un service de médecine, traitée par corticostéroïdes en IV et albuterol en inhalation. La procédure finale de TB a eu lieu 3 semaines plus tard sans complications immédiates, mais la patiente a dû être hospitalisée la nuit de l'intervention pour observation. La biopsie endobronchique effectuée 6 mois après le traitement

par TB a démontré l'hyperplasie persistante des muscles lisses des voies aériennes qui avaient été précédemment traités. La patiente a continué à avoir un asthme non contrôlé, persistant malgré plusieurs traitements. Selon les auteurs, Il s'agissait du premier cas décrivant l'échec de la TB pour la réduction ou l'élimination des muscles lisses des voies aériennes chez un patient présentant un asthme persistant sévère. Il suggère la possibilité d'un échec thérapeutique dans la gestion de ces patients après la TB et souligne la nécessité d'études sur les patients réfractaires à la TB.

L'étude de Balu *et al.* de 2015 (54) a rapporté le cas d'un abcès du poumon comme une complication immédiate de TB, survenu chez une patiente de 43 ans. Trois jours après la seconde séance, cette patiente a présenté des douleurs thoraciques gauches irradiant vers l'arrière associées à un essoufflement, une respiration sifflante et une toux sèche. Par ailleurs, elle présentait également des sensations de chaud et froid et un malaise général. Elle a été traitée initialement pour une exacerbation aiguë de l'asthme ; des stéroïdes par voie IV, de l'aminophylline orale et de l'amoxicilline - acide clavulanique ont été administrés. Malgré cinq jours d'antibiotiques oraux et des stéroïdes à haute dose, les symptômes de douleur et de respiration sifflante pleurétiques avaient continué à s'aggraver et les marqueurs inflammatoires restaient élevés. Un traitement par Tazocin en IV a alors été instauré. Une radiographie des poumons a montré une atélectasie linéaire à la base gauche. Une tomographie haute résolution de la poitrine (HRCT) effectuée au 11^{ème} jour a montré une zone de nécrose pulmonaire dans la partie postérieure du lobe inférieur gauche avec un rétrécissement bronchique associée et une consolidation environnante. Le diagnostic d'abcès du poumon avec exacerbation de l'asthme associé post TB a alors été retenu. Le traitement par Tazocin IV a été poursuivi et une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) a eu lieu au 19^{ème} jour. Cette bronchoscopie a détecté des sécrétions minimales dans le lobe inférieur gauche ; toutes les voies respiratoires étaient claires sans preuve d'obstruction. Les cultures du LBA étaient négatives bien que des éléments fongiques aient été vus sur l'une des cultures. La patiente a été mise sous un traitement de six semaines par clindamycine orale pour cet abcès du poumon. L'évaluation six semaines après ce traitement a démontré que les marqueurs inflammatoires étaient revenus aux valeurs normales, y compris la CRP et les éosinophiles ; une radiographie pulmonaire a montré une certaine atélectasie résiduelle. La tomographie haute résolution de la poitrine (HRCT) effectuée quatre mois après a montré une résolution complète de l'abcès et une atélectasie avec un petit bronchocèle résiduel dans les branches sous-segmentaire du segment postérieur inférieur du lobe gauche.

Les auteurs avaient conclu que cela paraissait peu clair le lien de causalité du cas de cette patiente qui avait développé un abcès du poumon si aigu après le traitement par TB. Ils rappellent l'importance de la collecte et de la publication des données de sécurité afin que la procédure devienne plus largement disponible avec en outre un suivi à long terme en particulier.

L'étude d'Egressy *et al.* de 2014 avait rapporté la survenue d'une hémoptysie massive quatre semaines après la troisième séance de thermoplastie bronchique réalisée chez une femme de 57 ans, porteuse d'un asthme persistant sévère (48). Au cours de cette troisième séance, une surélévation blanchâtre de la muqueuse bronchique a été observée et une biopsie a révélé la présence d'*Aspergillus* spp. et de débris nécrotiques. La patiente a alors été traitée par un traitement anti-aspergillaire. Trois semaines après l'instauration de ce traitement, la patiente a présenté une hémoptysie massive, nécessitant une embolisation artérielle bronchique réalisée avec succès. Ce premier cas rapporté d'hémoptysie massive au décours d'une thermoplastie bronchique laisse à penser selon les auteurs que la présence de lésions bronchiques inflammatoires résiduelles devrait inciter à la plus grande prudence quant à la poursuite de la procédure, avec peut-être la nécessité d'espacer les endoscopies et d'attendre une évolution locale plus favorable avant de continuer ce traitement.

L'étude d'Aparnath *et al.* Présenté en 2014 avait présenté le cas d'une patiente âgée de 74 ans souffrant d'un asthme persistant sévère pour lequel elle avait reçu trois séances de thermoplastie bronchique (49). À l'issue de la troisième séance, la patiente a développé une détresse respiratoire aiguë sifflante avec oppression thoracique et expectorations teintées de sang pour lesquelles elle a été intubée. Le scanner thoracique a révélé une atélectasie complète du lobe supérieur gauche,

une condensation du lobe supérieur droit et des opacités en verre dépoli du lobe moyen et des deux lobes inférieurs. La fibroscopie bronchique a mis en évidence une obstruction complète des deux lobes supérieurs nécessitant le retrait de matériel muco-fibrineux, et l'examen anatomopathologique, a révélé la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles et des spirales de Curschman. La patiente a ensuite été traitée par corticoïdes intraveineux et bronchodilatateurs et a été extubée. Il s'agit donc, selon les auteurs du premier cas rapporté d'atélectasie bilatérale nécessitant le recours à l'intubation après un traitement par TB.

En résumé :

- les deux revues systématiques avec méta-analyses, les deux rapports d'évaluations technologiques, les cinq recommandations de bonnes pratiques et les cinq études observationnelles retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé se fondent toutes sur les trois études cliniques AIR, RISA et AIR 2 ;
- ces trois études étaient de qualité méthodologique globale modérée, elles n'étaient pas homogènes entre-elles : hétérogénéité des caractéristiques des patients inclus, la méthodologie de l'étude, et des protocoles de traitement ; de plus il est à noter l'absence de bronchoscopie placebo pour les groupes contrôle et le manque d'insu dans deux des trois études (études AIR et RISA) ;
- les méta-analyses suggèrent que la TB chez les patients asthmatiques modérés à sévères fournit un bénéfice clinique modeste en matière de qualité de vie et de taux d'exacerbations. Les résultats sur la qualité de vie comporte un risque de biais, les principaux résultats avaient été observés dans les études n'ayant pas inclus de traitement simulé pour le groupe contrôle. La TB augmente le risque d'événements indésirables durant la procédure de traitement, pour tous les essais inclus dans l'analyse, la plupart des événements indésirables expérimentés par les participants du groupe TB étaient survenus le jour suivant la bronchoscopie, mais avaient été résolus dans les sept jours suivant la procédure ; Dans l'étude AIR2, les complications ont nécessité une hospitalisation chez 8 % des patients du groupe traité versus 2 % de ceux du groupe contrôle.
- les résultats des études d'extension de l'étude AIR, lorsque des données pour les participants du groupe contrôle étaient disponibles à deux et trois ans de suivi, le taux d'événements indésirables respiratoires ne différait pas significativement entre les groupes. Le suivi observationnel de 92 % des patients de l'étude AIR 2 suggéraient que la réduction de la proportion de patients atteints d'exacerbations sévères et de visites inopinées aux urgences est maintenue sur un suivi de 5 ans. La plus grande augmentation des effets indésirables respiratoires avec la TB avait été notée dans l'essai de RISA, bien que durant la période post-traitement, plus de la moitié des participants avaient une respiration sifflante ou de dyspnée, aucune différence entre les groupes n'avait été notée ;
- dans des rapports de cas, ont été signalés un cas d'abcès du poumon, un cas d'hémoptysie massive et un cas d'atélectasie complète du lobe supérieur gauche ;
- selon les deux rapports d'évaluations technologiques analysés, bien que les avantages du traitement par TB soient limités, ces améliorations sont suffisantes pour recommander cette technique chez les patients qui ont peu d'autres options. La CTAF avait noté qu'il reste quelques incertitudes quant aux séquelles à long terme de la TB. Pour le Hayes, l'insuffisance de preuve concerne la sécurité à long terme et l'efficacité de cette procédure ;
- d'après trois des cinq recommandations examinées, la thermoplastie bronchique peut être envisagée comme traitement pour certains patients adultes atteints d'asthme sévère chez qui la maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement maximal correspondant au 5^{ème} palier du traitement médicamenteux (traitement additionnel par corticothérapie orale ou par omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE) ;

- pour deux des recommandations, la thermoplastie bronchique a démontré la preuve de son efficacité dans l'amélioration des symptômes, la qualité de vie et la réduction des exacerbations et hospitalisations chez patients atteints d'asthme sévère. Cependant elles rappellent la nécessité de disposer d'études conçues spécifiquement pour définir ses effets sur les critères objectifs pertinents, tels que les taux d'exacerbation, et les effets à long terme sur la fonction pulmonaire ;
- toutes les recommandations s'accordent sur le fait que la preuve de la sécurité de l'intervention est adéquate dans le court et moyen terme, mais plus de preuves de l'innocuité à long terme sont nécessaires, et par conséquent, le traitement doit être limité à quelques centres spécialisés chez les patients soigneusement sélectionnés.

3.2 Modalités de prise en charge des patients par la thermoplastie bronchique

Trois publications ont été sélectionnées et analysées pour évaluer les critères d'éligibilité et les conditions de réalisation de la technique. Il s'agit :

- d'une revue systématique de la littérature ;
- des instructions à l'utilisation du système de TB de la FDA ;
- de la notice d'utilisation du fabricant du dispositif Alair®.

Comme pour toutes procédures médicales, le succès de la thermoplastie bronchique dépend de plusieurs variables. En particulier, le succès de la procédure dépendra de la sélection du patient, de la technique de l'opérateur et de la gestion adéquate du patient au moment de la procédure (55, 56).

3.2.1 Critères d'éligibilité des patients à la thermoplastie bronchique

► Les instructions à l'utilisation du système de TB

D'après la notice d'utilisation de la FDA (57), le système de thermoplastie bronchique Alair® est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère persistant chez les patients âgés de 18 ans ou plus dont l'asthme n'est pas bien contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et les bêta-agonistes à action prolongée.

Les critères de sélection des patients découlent des études qui ont étudié la thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques adultes (55, 57). Malgré l'existence de différences entre les études (degré de sévérité de la maladie, traitement d'entretien), tous les patients inclus présentaient une obstruction bronchique et n'étaient pas contrôlés par leur traitement médicamenteux (tableau 4).

Tableau 4. Principales caractéristiques des études de thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère

Etudes / année	Schéma d'étude	Nombres de sujets analysés / stade de sévérité	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
RISA 2007	Multicentrique Randomisée	32 (sévere)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-25 ans • VEMS > 50 % • ICS ≥ 200 µg/j 	<ul style="list-style-type: none"> • > 30 mg/j de prednisone • Tabagisme ≥ 10 pa-

Etudes / année	Schéma d'étude	Nombres de sujets analysés / stade de sévérité	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
	Groupes parallèles		<ul style="list-style-type: none"> LABA \geq 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ Hyperréactivité bronchique Symptômes non contrôlés 	quets-année
AIR 2007	Multicentrique Randomisée Groupes parallèles	109 (modéré à sévère)	<ul style="list-style-type: none"> 18-25 ans VEMS : 65-85 % ICS \geq 200 $\mu\text{g}/\text{j}$ LABA \geq 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ PC20 < 8mg/ml Stable x 6 semaines Non contrôlé avec le retrait LABA 	<ul style="list-style-type: none"> \geq 3 infections au cours des 12 derniers mois nécessitant la prise d'antibiotiques Toute infection des voies respiratoires dans les 6 dernières semaines
AIR2 2010	Multicentrique Randomisée placebo Groupes parallèles	288 (sévère)	<ul style="list-style-type: none"> 18-25 ans VEMS \geq 60 % ICS > 1000 $\mu\text{g}/\text{j}$ LABA \geq 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ PC20 < 8mg/ml AQLQ \leq 6,25 Stable x 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> OCS > 10 mg/j Maladie chronique des sinus Tabagisme \geq 10 paquets-année \geq 3 hospitalisations pour asthme l'année précédente \geq 4 cures de corticostéroïdes systémiques l'année précédente

*β 2- agonistes à longue durée d'action (LABA)
Corticoïdes inhalés (ICS)
Corticoïdes oraux (OCS)*

Les critères d'inclusion

- Être adulte et âgé de 18 à 65 ans.
- La dose de corticostéroïdes inhalés : asthme exigeant la prise de régulière de médicaments d'entretien, notamment de corticostéroïdes inhalés (plus de 1000 μg de bécloéthasone par jour ou équivalent) et des bêta-agonistes à action prolongé (au moins 100 μg de salmétérol par jour ou l'équivalent) avec ou sans autres médicaments pour l'asthme. la dose de corticostéroïdes oraux de 10 mg par jour ou de 20 mg tous les deux jours est acceptable.
- Le score de qualité de vie : score de questionnaire sur la qualité (AQLQ) de vie des patients asthmatiques de 6,25 ou moins au cours de la phase initiale de traitement.
- La fonction pulmonaire : le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) pré-bronchodilatation supérieur ou égal à 60 % du volume prévu ; dans l'étude AIR, le critère impose un VEMS pré-bronchodilatation de 60 à 85 % des valeurs prédites, dans RISA ce critère est spécifié > 50 % et > 60% pour AIR 2.
- Le tabagisme : non-fumeur depuis 1 an ou plus et un tabagisme cumulatif de moins de 10 paquets par an pour les anciens fumeurs.

Les critères d'exclusion

- La fonction pulmonaire : VEMS post-bronchodilatation < 65 % par rapport au volume prévu.
- Trois hospitalisations ou plus pour des exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente OU antécédents de crises d'asthme, mettant en jeu le pronostic vital du patient, c'est-à-

dire des intubations pour asthme ou admission dans un centre de soins intensifs pour asthme au cours des 24 derniers mois.

- Antécédents d'infection récurrente des voies respiratoires inférieures nécessitant la prise d'antibiotiques (plus de 3 infections au cours des 12 derniers mois).
- Antécédents de prise récurrente de stéroïdes oraux pour asthme (4 cures de corticostéroïdes systémiques ou plus au cours des 12 derniers mois).

Les contre-indications

On ne doit pas traiter les patients qui présentent les conditions suivantes :

- présence d'un stimulateur cardiaque, d'un défibrillateur interne ou autre dispositif électronique implantable ;
- sensibilité connue aux médicaments utilisés au cours de la bronchoscopie, notamment la lidocaïne, l'atropine et les benzodiazépines ;
- les patients qui ont déjà été traités à l'aide du système Alair® ne doivent plus subir de traitement aux mêmes endroits. Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune donnée clinique sur le caractère sécuritaire et /ou l'efficacité de traitements répétés.

Les patients ne doivent pas être traités s'ils présentent les problèmes de santé suivants :

- une infection respiratoire active ;
- une exacerbation de l'asthme ou une modification de la dose de corticoïdes systémiques (hausse ou diminution) pour traiter l'asthme au cours des 14 derniers jours ;
- une coagulopathie connue ;
- comme pour toute autre intervention bronchoscopique, les patients doivent cesser de prendre des anticoagulants, des antiplaquetaires de l'aspirine et des AINS avant l'intervention, ils doivent également être suivis par un médecin. » (55, 57).

► Les rapports d'évaluations technologiques

D'après le rapport d'évaluation technologique du groupe Hayes en 2012 (43), les preuves sont insuffisantes pour établir des critères de sélection des patients pour la thermoplastie bronchique.

► Les recommandations de bonnes pratiques

Selon les recommandations du GINA de 2014 (5)

Il faut être prudent dans la sélection des patients pour cette intervention car le nombre d'études est faible, et les patients atteints de maladie chronique des sinus, des infections pulmonaires fréquentes ou le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) <60% de la valeur prédite ont été exclus des études (Grade C).

Pour les recommandations de l'ATS et de l'ERS de 2014 (47)

Des études sont nécessaires pour mieux comprendre les phénotypes de patients répondeurs, les effets de la TB chez les patients avec asthme sévère obstructif (VEMS à 60% de la valeur prédite) ou chez qui les corticostéroïdes systémiques sont utilisés.

Selon le *British Thoracic Society Guidelines for advanced diagnostic and flexible bronchoscopy in adults* de 2011 (44)

L'innocuité à long terme et l'efficacité de l'intervention par thermoplastie bronchique restent floues. Par conséquent, le traitement doit être limité à quelques centres spécialisés chez les patients soigneusement sélectionnés (Accord d'expert).

D'après les recommandations du NICE *interventional procedure guidance* de 2012 (45),

La sélection et le traitement des patients doivent être effectués par une équipe respiratoire ayant une expertise particulière dans la gestion de l'asthme difficile et sévère. Le NICE encourage la collaboration entre les unités à publier des données sur les patients qui ne sont pas impliqués dans les études de recherche.

3.2.2 Conditions de réalisation de la technique

► Les instructions d'utilisation du système de TB

Des précautions et des avertissements à l'utilisation du cathéter de thermoplastie bronchique sont indiqués dans la notice d'utilisation du dispositif de thermoplastie bronchique de la FDA (57) et le manuel du fabricant du système Alair® (55):

Les avertissements

« Avant d'effectuer l'intervention, s'assurer que le personnel sur place est formé et qu'un équipement et des médicaments sont disponibles pour traiter toute situation d'urgence liée à la bronchoscopie, la respiration ou l'anesthésie. le système ne doit être utilisé que dans une salle de bronchoscopie entièrement équipée et disposant d'un accès à un équipement de réanimation pour traiter l'hémoptysie, les pneumothorax et autres complications respiratoires, y compris l'exacerbation aiguë de l'asthme et une insuffisance respiratoire exigeant une intubation.

Ne pas traiter le lobe moyen droit en raison de sa sensibilité possible aux obstructions transitoires attribuables à une inflammation ou à un œdème provoqué par certaines caractéristiques anatomiques. Le diamètre étroit de la bronche lobaire et son angle prononcé peuvent affecter le drainage, ce qui peut causer par exemple, une atelectasie ou une ré-expansion difficile (syndrome du lobe moyen droit) ».

Les précautions

Le système de TB ne doit être utilisé que par des cliniciens possédant de l'expérience dans le domaine de la bronchoscopie et ayant suivi une formation adéquate à l'utilisation du dispositif. Le cathéter Alair® est fourni stérile et conçu pour un usage unique seulement.

Quelques précautions d'usage sont rappelées entre autres, de faire preuve de prudence dans le cas de patients présentant les états suivants en raison du risque potentiels d'effets secondaires associé à l'intervention :

- VEMS post-bronchodilatation < 65% par rapport au volume prévu ;
- autres maladies respiratoires, notamment l'emphysème, une dysfonction des cordes vocales, une obstruction mécanique des voies respiratoires supérieures, la fibrose kystique ou l'apnée du sommeil obstructive non contrôlée ;
- prise de plus de 12 inhalations par jour d'un bronchodilatateur à action rapide dans un délai de 48 heures après une bronchoscopie ;
- prise de plus de 10 mg de corticoïdes oraux par jour pour l'asthme ;
- état de santé susceptible d'entraîner un risque élevé d'effets secondaires associés à la bronchoscopie ou à l'anesthésie (par exemple : grossesse, diabète insulino-dépendant, épilepsie ou autres troubles et comorbidités importants notamment une coronaropathie non contrôlée, une insuffisance rénale aiguë ou chronique et une hypertension non contrôlées) ;
- intubation pour asthme, ou admission en soins intensifs pour asthme au cours des 24 derniers mois ;
- l'une ou l'autre des situations suivantes au cours des 12 derniers mois :
 - ▶ 4 infections ou plus des voies respiratoires inférieures
 - ▶ 3 hospitalisations ou plus pour des troubles respiratoires
 - ▶ 4 inhalations ou plus de corticostéroïdes oraux pour une exacerbation de l'asthme

► **Selon la revue de Mayse et al. de 2007 (56) sur les modalités de prise en charge des patients par la TB**

La procédure ne peut être effectuée de manière efficace que lorsqu'un patient est suffisamment traité par les anxiolytiques, les analgésiques et les anesthésiques locaux, pour assurer le confort du patient et limiter ainsi les mouvements excessifs du patient. La réduction des sécrétions des voies aériennes est également importante pour la réussite de la procédure

Préparation du patient et prémédication

Les avantages et inconvénients de la technique et la sédation doivent être discutés avec le patient. Afin de réduire au minimum les risques d'inflammation post-intervention, une dose de prednisone prophylactique ou l'équivalent de 50 mg/jour pendant les 3 jours précédant l'intervention devrait être administrée.

À chaque procédure de TB, le pneumologue devrait s'assurer que les patients :

- ne présentent pas de frissons (cold) ou les symptômes de la grippe la veille ou le jour de l'intervention ;
- sont gardés en observation pour une période appropriée après chaque intervention ;
- ne sont pas traités lorsque leur asthme est acceptable ;
- reçoivent un suivi approprié après chaque traitement pour s'assurer que le contrôle de l'asthme reste acceptable et qu'ils sont référés vers le spécialiste de l'asthme s'ils présentent une aggravation des symptômes d'asthme ou d'autres effets secondaires imprévus.

Le jour de la procédure, le spécialiste doit s'assurer que le patient demeure un bon candidat pour une bronchoscopie sous sédation modérée avant d'entreprendre l'intervention (56). L'intervention devrait être reportée si l'une ou l'autre des conditions suivantes s'appliquent :

- la prednisone prescrite n'a pas été prise pendant les jours précédant la bronchoscopie ;
- SaO₂ inférieur à 90 % dans l'air de la pièce ;
- augmentation des symptômes liés à l'asthme au cours des 48 dernières heures nécessitant plus de 4 inhalations /par jour en moyenne de médicament de secours par rapport à l'utilisation avant le traitement ;
- exacerbation de l'asthme ou modification de la consommation (augmentation ou diminution) de corticostéroïdes systémiques au cours des 14 derniers jours ;
- infection respiratoire active, sinusite allergique active ou autre instabilité clinique ;
- le médecin a des raisons de croire qu'il faut reporter le traitement pendant la bronchoscopie, mettre fin à l'intervention si l'une des observations suivantes étaient faites :
 - ▶ les voies aériennes sont exceptionnellement œdématisées ou inflammatoires ;
 - ▶ bronchoconstriction extensive et/ou prolongée ;
 - ▶ les voies aériennes accessibles en session précédente de la bronchoscopie ne semblent pas être suffisamment cicatrisées ;
 - ▶ présence d'une expectoration purulente ou anormalement tenace ou d'un bouchon muqueux ;
 - ▶ incapacité d'accès aux voies aériennes à cause de sécrétions excessives, toux excessive ou d'anatomie tortueuse.

Une fois que la voie d'abord IV est établie et le patient monitoré, la prémédication peut être administrée au patient en vue de la thermoplastie bronchique. Si le patient n'a pas pris la prescription de prednisone orale le jour de la procédure, une prémédication devrait inclure l'administration IV de méthylprednisolone ou son équivalent. Albuterol et un agent d'anticholinergique comme le glycopyrrolate devraient être administrés au moins 30 minutes avant la procédure. Comme alternative à glycopyrrolate, l'atropine peut être utilisée. Glycopyrrolate est préféré à l'atropine, car diminue les sécrétions des bronches avec une propension à moins d'effets nocifs sur le système nerveux central ou des tachyarythmies. Traiter correctement le patient avec un agent de séchage efficace est importante dans la thermoplastie bronchique car elle réduit la quantité de sécrétions des voies

aériennes et pourrait améliorer la visibilité à travers le bronchoscope. Bien que n'ayant pas cliniquement prouvé son efficacité pour influencer de manière significative l'amélioration de l'anesthésie topique dans d'autres procédures bronchoscopique, les auteurs des principaux essais clinique (AIR, AIR 2, RISA) ont décrit des avantages à l'utilisation d'agent déshydratation efficace pour la TB. En outre, le médecin peut donner du midazolam comme anxiolytique avec une réserve d'oxygène. L'objectif est de détendre le patient en prévision de l'anesthésie topique des voies respiratoires.

Anesthésie locale supraglottiques

La thermoplastie bronchique est exécutée avec un bronchoscope soit par une approche orale ou nasale, dans la majorité des cas effectuée via une approche nasale. L'anesthésie locale peut commencer par Application de 5 mL de gel de lidocaïne 1 % appliquée à la narine utilisée pour insérer le bronchoscope. L'utilisation de lidocaïne à 1 % permet au bronchoscopiste d'avoir plus d'anesthésique local disponible pour topicaliser l'arbre bronchique. Pour la prévention des risques d'épistaxis, la phényléphrine ou la pulvérisation d'oxymétazoline ou cocaïne topique peuvent-être utilisées. L'étape suivante pour le médecin est d'anesthésier correctement l'hypopharynx. Une approche simple et efficace est de gargariser la patient avec 5 ml de lidocaïne à 2 % et puis cracher. Cela limite l'absorption systémique de la lidocaïne et réduit le risque de toxicité. Une autre option consiste à pulvériser le pharynx postérieur avec lidocaïne à 1 % à 2 %. L'objectif est d'anesthésier le pharynx postérieur du patient de façon à réduire significativement ou éliminer les réflexes nauséux du patient.

Anesthésie locale des cordes vocales et sous-glottique

Une fois que les voies aériennes supérieures du patient ont été suffisamment anesthésiées, on peut procéder à l'application d'anesthésie locale aux cordes vocales et l'arbre bronchique. La lidocaïne à 1 % est recommandée pour limiter le risque potentiel de toxicité de lidocaïne. Au niveau des cordes vocales, la lidocaïne à 1 % peut être appliquée en petite aliquotes de (2 ml) jusqu'à ce que le patient semble à l'aise avec une toux minime. Après l'anesthésie locale de cordes vocales, le niveau de sédation du patient est réévalué et des considérations sont faites pour compléter avec plus de médicament anxiolytique ou antitussif selon les besoins. À mesure que le médecin descend dans les voies aériennes, la lidocaïne à 1 % doit être utilisée en petite aliquotes de (0,5 à 2 ml). Le médecin applique l'anesthésique local, en se concentrant davantage sur les segments des voies aériennes étant destinés au traitement. La dose maximale de lidocaïne est souvent spécifique à chaque institution; toutefois selon la revue de Mayse et *al.* de 2007 (56), 600 mg ou 8,2 mg/kg de lidocaïne ou moins a été utilisé en toute sécurité chez les asthmatiques pendant la bronchoscopie. Le patient devrait être surveillé de façon continue pour signes et symptômes de toxicité de lidocaïne. Des réactions toxiques aux anesthésiques locaux impliquent plus fréquemment le système nerveux central et peuvent inclure : vertiges, engourdissement de la langue, changements visuels, troubles auditifs, convulsions ou perte de conscience.

Sédation

Lorsque les voies aériennes du patient sont anesthésiées convenablement, il est essentiel d'atteindre ou de maintenir un niveau optimal de sédation. La plupart des patients pouvant subir la thermoplastie bronchique sous sédation modérée ou consciente. La société américaine des anesthésistes (ASA) fournit les définitions suivantes pour divers niveaux de sédation (58) :

- sédation minime (anxiolyse) : quand un patient répond normalement aux commandes verbales ;
- sédation modérée (anciennement sédation consciente) : quand un patient répond délibérément deux commandes verbales seul ou avec une stimulation tactile légère ;
- sédation profonde : quand un patient ne peut pas être facilement excité mais répond délibérément avec la stimulation répétée ou douloureuse. La fonction cardiovasculaire est généralement conservée.

La sédation est généralement réalisée à l'aide d'une combinaison d'une benzodiazépine d'action brève et un analgésique. Les auteurs suggèrent que la combinaison optimale est le midazolam et le fentanyl, mais les autres médicaments peuvent être utilisés.

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédative et hypnotique intense. Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante. Après une administration par voie IV ou IM, il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit). L'objectif est la sédation et le confort du patient tout en conservant une ventilation spontanée suffisante au cours de la procédure. La dose typique pour midazolam pendant la thermoplastie bronchique se situe entre 2 à 10 mg en IV. Des doses supplémentaires peuvent être données si le patient est anxieux ou en sédation minimale en supposant une ventilation et oxygénation adéquate.

Fentanyl est également un agent efficace de sédation utilisé au cours de la thermoplastie bronchique pour ses effets bénéfiques, car il possède deux puissantes propriétés : analgésiques et antitussives. Des doses supplémentaires peuvent être administrées si le patient présente une sédation minimale, des douleurs ou toux excessive. Les doses typiques de fentanyl au cours de la thermoplastie bronchique sont de 50 à 300 µg en IV. L'objectif ultime est de fournir au patient une analgésie adéquate et une sédation avec toux minimale.

Antiémétiques

L'utilisation d'antiémétique prophylactique peut être considérée lors de l'exécution de la thermoplastie bronchique sous sédation modérée, surtout lorsqu'on utilise des médicaments opiacés. Les antiémétiques à considérer peuvent inclure l'ondansétron, métoclopramide, prométhazine ou la dexaméthasone. La prise d'antiémétique est particulièrement importante chez les patients ayant le mal des transports ou des antécédents de nausées postopératoires. L'ajout d'antiémétiques permet d'améliorer le confort et la tolérance des patients pour la procédure.

Soins post intervention

D'après la revue de Mayse *et al.* 2007 (56) :

- il est recommandé de surveiller les patients et de les libérer seulement si leur état de santé est jugé stable, que leurs poumons fonctionnent normalement (comme avant l'intervention), que leur état mental est approprié et qu'ils sont en mesure de boire des liquides ;
- le monitoring post-intervention recommandées découlent des critères utilisées lors des essais cliniques de la thermoplastie bronchique (56), et comprennent notamment :
 - ▶ surveillance pendant 2 à 4 heures après l'intervention ;
 - ▶ spirométrie, auscultation pulmonaire et cardiaque avant que le patient n'obtienne son congé ;
 - ▶ congé accordé au patient si le VEMS1 post-bronchodilatation est au moins de 80 % de la valeur pré-intervention et si le patient se sent bien ;
 - ▶ rappelez au patient la prise de prednisone prophylactique ou équivalent le lendemain de l'intervention ;
 - ▶ demandez au patient de consulter en cas d'effets secondaires (hémoptysie, fièvre, toux et une aggravation des symptômes de l'asthme ;
 - ▶ réévaluer l'état post-intervention du patient après 1,2 et 7 jours par téléphone ;
 - ▶ réévaluer la stabilité clinique et programmer les interventions subséquentes de TB le cas échéant 2 ou 3 semaines par une visite médicale.

► Cas rapportés documentés (case report)

L'étude de Lee *et al.* de 2011 (59) avait rapporté le cas de sédation réussie d'une patiente avec la dexmédétomidine pour une intervention de thermoplastie bronchique. La dexmédétomidine qui est un hypnotique et sédatif a été administré 20 mn avant le début du traitement à raison de 1 µg /kg pour servir de base à la sédation modérée. L'administration de la dexmédétomidine avant le début

de la procédure sans perfusion continue était suffisante pour fournir un niveau thérapeutique avec des effets pharmacologiques souhaitables. La durée d'action de 2 à 3 heures avait duré jusqu'au temps d'observation après la procédure. La dexmédétomidine a permis la réduction de la posologie du midazolam, fentanyl et propofol dans ce cas particulier. Les propriétés uniques produites par la dexmédétomidine sont la sédation éveillée, la stabilité hémodynamique, et le maintien de la fonction respiratoire chez un patient ayant des antécédents d'hyperréactivité bronchique. La dexmédétomidine n'est pas connue pour avoir des propriétés antitussives spécifiques tels que les opiacés. Au cours de la procédure et à la fin de l'intervention, les pneumologues ont fait remarquer que la toux et de l'agitation du patient avaient été considérablement réduits par l'addition de dexmédétomidine par rapport au protocole recommandé de midazolam fentanyl utilisé pour la première étape de traitement, ce qui facilite la procédure sans interruption. Selon les auteurs, la dexmédétomidine peut être un choix prudent pour produire une sédation sûre et efficace.

En résumé :

- les critères de sélection des patients à la TB découlent uniquement des trois études AIR, RISA et AIR 2 qui avaient validé la technique dans cette indication ;
- les conditions de réalisation de la TB sont définies dans la notice d'utilisation du dispositif de thermoplastie bronchique de la FDA ;
- les rapports d'évaluation technologique et les recommandations de bonnes pratiques ne définissent pas précisément les critères d'éligibilité des patients à la TB ;
- le rapport de Hayes rappelle que les preuves sont insuffisantes pour établir les critères de sélection des patients à la TB ;
- les recommandations de bonnes pratiques recommandent pour certains la prudence dans la sélection pour l'intervention et les autres la sélection des patients par une équipe spécialisée et la limitation de la technique à quelques centres spécialisés ;
- Aucun rapport d'évaluation technologique, ni recommandation de bonnes pratiques n'a émis de préconisations sur les conditions de réalisation de la technique.

3.3 Position des parties prenantes

Comme le prévoit la méthode d'évaluation (Cf. chapitre 2.4.3), les parties prenantes de ce sujet ont été sollicitées. Cette consultation a été conduite de juillet à octobre 2015 au moyen de questionnaires ouverts pour ce qui concerne les anesthésistes-réanimateurs, les allergologues, les médecins généralistes et les associations de patients, et pour la consultation des pneumologues. Leur position a été recueillie selon une procédure d'audition semi-directive. De manière synthétique, cette consultation invitait successivement chaque organisme professionnel et associations de patients à :

- faire part à la HAS de la position de l'organisme professionnel sur la validité de la technique de thermoplastie bronchique par rapport à la prise en charge actuelle ;
- préciser les critères d'éligibilité des patients pour cette technique ;
- fournir des données sur le niveau de diffusion de la technique ;
- préciser le degré d'information des patients concernant l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique ;
- préciser les conditions de réalisation de la technique ;
- mentionner toute étude omise qui serait conforme aux critères de sélection bibliographique énoncés dans ce rapport ;
- commenter librement l'analyse médicale et méthodologique conduite dans ce rapport.

Les réponses apportées par les parties prenantes lors de la consultation à distance sont reproduites en intégralité en Annexe 8. En ce qui concerne le CNP de pneumologie, les questions et les

réponses apportées lors de l'audition et validées respectivement par chacun des représentants des parties prenantes, sont publiées in extenso en Annexe 9. Les chapitres ci-après rapportent les principaux éléments de réponse de chacune des parties prenantes consultées ; cette synthèse a été réalisée par la HAS.

3.3.1 Conseil national professionnel de pneumologie (CNPP)

► Niveau de diffusion de la technique

Le CNPP a indiqué que la thermoplastie bronchique est une technique en voie de diffusion en Europe. Quatre centres sont opérationnels en Belgique, quelques centres en Allemagne et en Angleterre. En France, deux centres sont d'ores et déjà actifs : l'hôpital Bichat à Paris et l'hôpital Nord de Marseille, de nouveaux centres vont débiter cette activité ; c'est le cas de Nantes (qui a traité un patient au cours de l'été 2015), Toulouse, Lyon et Grenoble. Ces centres bénéficient des crédits d'innovation pour réaliser cette technique et d'une conjonction de compétences (pneumologues experts dans le traitement de l'asthme et endoscopistes interventionnel en pneumologie), il s'agit notamment de centres hospitaliers universitaires

Selon le CNPP, il n'existerait pas de réticences à la technique de TB au sein de la profession. La difficulté serait l'organisation du « maillage » sur le territoire et la désignation des « centres de référence ». Toutefois les représentants du CNPP considèrent qu'une bonne communication au sein du réseau de soins ainsi constitué pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients et lever d'éventuelles réticences. Par ailleurs, les réticences possibles à la technique de TB seraient liées à l'indisponibilité /l'inaccessibilité de la technique en raison des coûts. Les parties prenantes considèrent indispensable la mise en œuvre d'un recueil exhaustif de données sur le traitement par thermoplastie.

► Critères d'éligibilité des patients à la technique

La HAS a constaté que le corpus de la littérature scientifique disponibles sur la technique repose sur trois études contrôlées randomisées (AIR, RISA et AIR 2) et deux méta-analyses de bon niveau de preuve. Le CNPP fait remarquer que la première étude (AIR) avait inclus des patients présentant un asthme modéré ; dans la seconde étude (RISA), les patients étaient un peu plus sévères mais moins que les patients qui sont aujourd'hui traités. Au final, selon le CNPP seule la troisième étude, AIR 2, a inclus les patients réellement cible de la TB. En effet pour le CNPP, la technologie serait à proposer aux patients souffrant d'un asthme sévère résistant non contrôlé, en impasse thérapeutique et suivi depuis au moins un an dans un centre de traitement. La TB trouve sa place dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'asthme sévère, non contrôlé et en échec thérapeutique, y compris avec les antileucotriènes (pour les patients présentant un phénotype eosinophilique) ou les anti-IgE (pour les patients allergiques).

Le CNPP a en outre insisté sur la nécessité de disposer d'un recul d'un an avant de proposer la TB, en raison notamment du caractère saisonnier des exacerbations pour apprécier la gravité de l'asthme, vérifier l'observance au traitement en s'assurant que tout a été mis en œuvre en matière de traitement possible notamment le traitement des comorbidités avant de conclure à l'échec thérapeutique.

Le CNPP indique que cette technique s'adresserait à environ 300 patients par an (entre 200 et 500). Ainsi, 10 à 15 centres pourraient suffire à traiter cette population, chaque centre traitant environ 20 à 30 patients par an.

Selon les représentants du CNPP, les critères de sélection des patients retenus en pratique courante en France sont moins larges que ceux présentés dans la notice d'utilisation de la FDA et du fabricant, il s'agit pour les critères retenus par les deux centres français :

Critères d'éligibilité à considérer

Être adulte et âgé de 18 à 65 ans.

- Présenter un asthme non contrôlé (ACT < 20 ou ACQ7 > 1,5).
- Présenter un asthme sévère défini par le nombre d'exacerbations ≥ 3 par an, malgré un traitement optimal.
- Être traité par de fortes doses de corticoïdes définies par l'administration de plus de 10mg /j.
- Le score de qualité de vie (Juniper).
- Les hospitalisations.

Critères d'exclusion

- Dilatation des bronches.
- Les traitements par anticoagulant.
- Fonction pulmonaire VEMS < 30 % de la valeur prédite.
- Les coagulopathies.
- Les emphysèmes.
- Le patient ne doit pas avoir présenté d'épisodes infectieux ou d'exacerbations dans les 3 semaines précédentes l'intervention.

Les apnées du sommeil sont à considérer pour l'anesthésie mais ne sont pas des contre-indications

► Efficacité et sécurité de la thermoplastie bronchique

Les participants à l'audition indiquent que l'hétérogénéité des caractéristiques des patients inclus dans les études pourrait expliquer l'effet modeste du traitement observé.

Dans leur pratique courante, les centres français observent un bénéfice clinique qui s'exprime par une amélioration de la qualité de vie et une réduction des exacerbations chez les patients traités par TB. Selon les parties prenantes cette amélioration est assez variable :

- 50 % des patients traités ont une amélioration spectaculaire (reprise d'activité physique, réduction des doses de traitement de fond, diminution des exacerbations) ;
- 20-25 % des patients ont une amélioration modérée ;
- 20 % des patients ne répondent pas au traitement.

D'après le CNPP, il semblerait que les patients puissent être améliorés dès la première mais surtout à la seconde séance ; néanmoins il préconise de réaliser les trois séances du protocole.

Les complications observées dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature ; les exacerbations surviennent rapidement après le geste et n'excèdent généralement pas la journée. Selon le CNPP, 20 % des patients présentent des exacerbations dans la pratique courante. Il a été signalé la survenue en France d'un cas hémoptysie résolutive mais ayant nécessité une embolisation ; le patient a néanmoins bénéficié d'une séquence thérapeutique complète. Le CNPP indique qu'un recul d'au moins 5 ans serait indispensable pour disposer de données suffisantes sur les bénéfices et les effets ; il estime également indispensable de poursuivre les recherches sur le mécanisme d'action de la thermoplastie bronchique.

► Conditions de réalisation de la technique et environnement technique

Le CNPP indique que la prise en charge par TB doit se faire par une équipe pluri professionnelle dans des « centres de référence » combinant à la fois une expertise dans l'asthme (asthmologues spécialistes de l'asthme sévère, éducation thérapeutique, évaluation psychologique, plateau d'exploration fonctionnelle) et une expertise d'endoscopie interventionnelle en pneumologie. Par ailleurs le CNPP serait favorable en plus de cette double compétence médicale, à la notion d'obligation pour le centre de participer aux recueils de données s'inscrivant ainsi dans une démarche collective de recherche.

Selon le CNPP, il est indispensable que ces centres soient implantés dans des établissements qui disposent d'un service de réanimation ou de soins intensifs respiratoires et d'un service d'hospitalisation de pneumologie. Selon les parties prenantes, le modèle de prise en charge d'asthme sévère reste encore à définir en France. Le CNPP indique que des réflexions sont en cours au sein de la profession pour préciser le parcours de soins des asthmes difficiles. Les représentants du CNPP indiquent que les organes représentatifs de la profession, le CNP de pneumologie (FFP) et la société savante (SPLF), désiraient s'engager dans cette réflexion sur la TB afin de proposer une synthèse commune à tous les pneumologues quel que soit leur mode d'exercice.

Le traitement complet comprend actuellement 3 séances espacées de 3 semaines.

La prémédication consiste en l'administration de corticoïdes pendant les 3 jours précédant l'intervention. L'acte est réalisé actuellement dans l'après-midi et le patient est hospitalisé la nuit dans le service de pneumologie, sous surveillance, pour les risques d'exacerbations qui surviennent très fréquemment dans les heures suivant l'intervention.

La thermoplastie bronchique est réalisée habituellement sous anesthésie générale et en ventilation spontanée. Le CNPP a rappelé que les premières interventions sous sédation étaient difficiles pour le praticien et le patient compte tenu de la longueur de l'acte (30 à 45 minutes) et de la douleur. La technique consiste en au moins 30 activations de radiofréquence selon les recommandations, mais d'après les professionnels auditionnés, les patients peuvent dans la pratique recevoir entre 90 à 100 activations par lobe traité. Le traitement se fait toujours sous contrôle de la vue et s'arrête quand toutes les zones ont été traitées.

La sortie du patient se fait habituellement le lendemain matin en l'absence de fièvre ou d'exacerbations, un examen radiologique de contrôle n'est plus systématique. Le patient poursuit ensuite son traitement habituel de l'asthme en plus d'une prise de corticoïdes prophylactique pendant les 2 jours suivant l'intervention. Il n'y a pas d'indication à la prescription d'antibiothérapie.

Le patient est revu pour la séance suivante, ou dans l'intervalle s'il y a des exacerbations ou tout autre problème de santé, et à trois mois à la fin de la procédure. Par la suite le patient est suivi dans le centre qui le prend habituellement en charge dans le cadre d'un suivi classique de sa maladie tous les 6 mois. Dans le cadre du protocole de traitement par TB, la réduction de la pression thérapeutique « step dow » de médicament contre l'asthme peut être envisagée selon l'évolution clinique.

La courbe d'apprentissage de thermoplastie bronchique est « quasi-nulle » pour les endoscopistes interventionnels en pneumologie car selon les représentants du CNPP, il s'agit d'une technique de bronchoscopie simple ; par contre il s'agit d'un acte minutieux, long et donc un peu fastidieux. La formation à l'utilisation du dispositif de TB est organisée par le fabricant, et consiste en une matinée de pratique sur mannequin, ensuite les trois premiers patients sont réalisés en présence d'un représentant de la firme.

► Perspectives et développement

Le CNPP rappelle que le mécanisme d'action de la TB reste non élucidé actuellement ; par ailleurs, il n'y a pas d'éléments prédictifs de la réponse au traitement identifiés, notamment sur les phénotypes de répondeur potentiel. Des études devront donc être menées sur la meilleure compréhension du mécanisme d'action ce qui permettrait de mieux définir les critères d'éligibilité des patients.

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint à ce questionnaire

Les représentants du CNPP ont déclaré que le rapport provisoire leur apparaît constituer un socle de connaissance pertinent, complet et actuel sur la thermoplastie bronchique. Aucune des personnes auditionnées n'a mentionné l'existence d'une étude clinique non identifiée dans cet argumentaire de travail.

3.3.2 Conseil national professionnel d'anesthésistes réanimateurs (CNP-AR)

► Niveau de diffusion de la technique

Le CNP-AR n'a pas mentionné le niveau de diffusion de la technique.

► Conditions de réalisation de la technique

Selon le CNP-AR, il n'y a pas de préconisations anesthésiques spécifiques à la thermoplastie bronchique, cependant il indique qu'en cas de sédation du patient, celle-ci doit être effectuée dans un contexte anesthésique identique à celui d'une échoendoscopie bronchique. La sédation doit être profonde pour limiter le bronchospasme qui est le principal risque associé à la technique. Les modalités de surveillance sont identiques à ceux d'une fibroscopie bronchique.

► Formation à la technique

Le CNP-AR n'a pas mentionné de formation anesthésique spécifique à cette technique, cependant il indique que la prise en charge des patients asthmatiques sévères constitue un module de la formation des anesthésistes.

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint au questionnaire

Le CNP-AR n'a fait aucune remarque sur le rapport, et indique qu'il n'a pas connaissance de littérature omise par ce rapport. Toutefois il fait remarquer que dans l'argumentaire (Cf. chapitre 3.2.2 « cas documenté ») il est rapporté un cas d'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation ; il rappelle que ce médicament n'a en France qu'une AMM pour la sédation en milieu de réanimation et non pour des actes techniques.

3.3.3 Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie (CNP-AI)

► Niveau de diffusion de la technique

Selon le CNP-AI, la population cible concernée par la technique de thermoplastie bronchique serait < 1% des patients asthmatiques, et comme le CNP de pneumologie, il indique une diffusion progressive de la technique en France. Le CNP-AI mentionne l'existence d'un registre des premiers traités par TB en France dans le cadre de la recherche pour ce qui concerne les deux centres qui réalisent cette technique (l'hôpital Bichat à Paris et l'hôpital Nord de Marseille) et d'un registre créé pour les cas traités hors protocole de recherche, géré par le groupe G2A (groupe asthme et allergie).

► Critères de sélection des patients

Le CNP-AI précise que la thermoplastie bronchique est indiquée pour les patients adultes atteints d'asthme sévère chez qui la maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement maximal correspondant Palier 5 du GINA, traitement additif ou échec des biothérapies.

► Conditions de réalisation de la technique et prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé

Selon le CNP-AI, la problématique de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé est complexe : risques d'exacerbations sévères, déclin de la fonction respiratoire, impact sur la qualité de vie, comorbidités associées à l'utilisation au long cours des corticoïdes oraux et inhalés à fortes doses, avec un coût important pour la santé publique. Le CNP-AI précise que la thermoplastie devrait être réservée à des centres experts ayant reçu un agrément pour la prise en charge de l'asthme sévère, compte tenu des incertitudes sur le bénéfice à long terme et sur la population de patients répondeurs. Par ailleurs, elle rappelle que les recommandations du GINA résument bien la prise en charge de l'adulte asthmatique.

► Perspectives et développement

Le CNP-AI indique, comme le CNPP, que l'évaluation des phénotypes de bon répondeur, notamment l'importance du remodelage, permettrait de mieux comprendre le mécanisme d'action de la thermoplastie bronchique.

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint au questionnaire

Le CNP-AI n'a fait aucune remarque sur le rapport, mais indique trois références bibliographiques ne figurant pas dans la version du rapport envoyée. Après analyse des références indiquées, les études de Pretolani *et al.* (60) et l'étude de Chakir *et al.* (61) sont hors champ d'évaluation et ne correspondent donc pas aux critères de sélection de la littérature retenus pour cette évaluation (Cf. chapitre 2.1.3). L'étude observationnelle de Bicknell *et al.* (50) rapportant des cas documentés et publiée en août 2015 (période de consultation des parties prenantes) a été prise en compte dans l'analyse de la littérature.

3.3.4 Collège de médecine générale (CMG)

► Niveau de diffusion de la technique

Le CMG rappelle que l'absence de connaissance du rapport bénéfice risque de cette technique invasive et l'importance pour les praticiens généralistes des marges d'amélioration de l'asthme au travers l'éducation thérapeutique et la prise en charge pluriprofessionnelle seraient autant de réserves à la diffusion de la technique.

► Conditions de réalisation de la technique et prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé

Selon le CMG la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé est une problématique à laquelle les praticiens sont confrontés même quand le patient se dit compliant au traitement en prévention comme en traitement. Le CMG indique que la stratégie de prise en charge de l'asthme sévère existante est applicable en médecine générale, cependant la place de la TB n'est pas connue.

► Perspectives et développement

Le CMG indique la nécessité de plus d'études sur une plus grande taille de population, de méthodologie solide sur l'efficacité et l'innocuité de la TB.

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint au questionnaire

Le CMG indique que le rapport est clair.

3.3.5 Association Asthme & Allergies

► Degré d'information sur la thermoplastie

Selon l'association asthme et allergies, d'une manière générale, les patients asthmatiques ne sont pas informés de l'existence de la TB dans la mesure où cette technique est encore confidentielle en France et uniquement pratiquée dans 4 centres experts (Paris- Hôpital Bichat, Nantes-Hôpital Laennec, Marseille-Hôpital Nord, Strasbourg-Hôpitaux Civils). Seuls les patients suivis dans ces centres ou adressés à l'un de ces centres par leur pneumologue ont la chance d'être informés de la possibilité de bénéficier de cette technique. Néanmoins, suite à des études parues dans la littérature scientifique internationale, certains media grand public ont repris l'information et l'ont diffusée. Dès 2013, suite à la parution d'articles scientifiques dans la presse médicale Française, l'Association Asthme & Allergies s'était tournée vers les experts et vers la Société Boston Scientifique afin d'obtenir des informations fiables sur cette technique pour répondre aux questions des patients.

L'association indique disposer de peu d'éléments d'information sur la technique (fiche de recueil de consentement, description de la technique) et à ce jour la TB ne fait pas l'objet d'information généralisée, accessible aux patients, seuls les centres experts communiquent sur cette technique.

► **Expérience**

L'association des patients mentionne que la TB suscite de nombreux espoirs chez les patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé. En effet, le poids de la maladie est tel que la qualité de vie est fortement impactée dans les cas les plus sévères et le poids thérapeutique est lourd. Les effets secondaires de la corticothérapie orale sont difficiles à supporter et à accepter (ce qui parfois conduit certains patients à une mauvaise observance avec risque de crises aiguës et d'hospitalisation) et la recherche de thérapies alternatives est une préoccupation fréquente.

Selon l'association, les attentes des patients sont de retrouver une vie normale, sans hospitalisations, sans crises, sans limitation des activités de la vie quotidienne. Bien entendu, diminuer, voire supprimer la corticothérapie orale est aussi une demande très forte de ces patients.

► **Perspectives et développement**

En tant que représentant des patients asthmatiques, l'association souhaiterait que la TB soit accessible rapidement au plus grand nombre de patients, dès lors qu'ils sont éligibles. En effet, l'asthme sévère non contrôlé est un tel fardeau pour les personnes qui en souffrent qu'il est regrettable qu'elles ne puissent bénéficier d'une technique leur permettant de s'affranchir de traitements lourds et surtout d'hospitalisations régulières. Chez certains patients, la vie est rythmée par les passages aux urgences et par l'angoisse des crises.

► **Remarques sur le rapport intermédiaire joint au questionnaire**

L'association n'a fait aucune remarque sur le rapport.

En résumé :

- trois des cinq parties prenantes (CNPP, CNP-AI et Association asthme et allergies) indiquent une diffusion progressive de la technique en France. Cependant pour le CNPP la difficulté serait l'organisation du « maillage » sur le territoire et la désignation des « centres de références », et pour le CMG l'absence de connaissance du rapport bénéfice-risque d'une technique invasive et l'importance pour les praticiens généralistes des marges d'amélioration de l'asthme au travers l'éducation thérapeutique et la prise en charge pluriprofessionnelle seraient autant de réserves à la diffusion de la technique ;
- deux parties prenantes (CNPP et CNP-AI) indiquent que la technologie serait à proposer aux patients souffrant d'un asthme sévère résistant non contrôlé, en impasse thérapeutique ce qui concernerait moins de 1% des patients asthmatiques. Le CNPP a en outre insisté sur la nécessité de disposer d'un recul d'un an avant de proposer la TB, en raison notamment du caractère saisonnier des exacerbations pour apprécier la gravité de l'asthme, vérifier l'observance au traitement en s'assurant que tout a été mis en œuvre en matière de traitement possible notamment le traitement des comorbidités avant de conclure à l'échec thérapeutique. Selon le CNPP, les critères de sélection des patients retenus en pratique courante en France sont moins larges que ceux présentés dans la notice d'utilisation de la FDA et du fabricant du dispositif. Pour le CMG la place de la TB dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé n'est pas définie ;
- deux des parties prenantes (CNPP et CNP-AI) indiquent que la prise en charge par TB doit se faire par une équipe pluriprofessionnelle dans des « centres de références » combinant à la fois une expertise dans l'asthme et une expertise d'endoscopie interventionnelle en pneumologie. Selon le CNP-AR, il n'y a pas de préconisations anesthésiques spécifiques à la thermoplastie bronchique, les modalités de surveillance post traitement sont identiques à ceux d'une fibroscopie bronchique. Par ailleurs le CNPP serait favorable en plus de cette double compétence médicale, à la notion d'obligation pour le centre de participer au recueil exhaustif de données s'inscrivant ainsi dans une démarche collective de recherche ;
- les parties prenantes indiquent que l'évaluation des phénotypes de bon répondeur notamment l'importance du remodelage, permettrait de mieux comprendre le mécanisme d'action de la thermoplastie bronchique et de définir des critères d'éligibilité des patients. Pour le CMG des études de bon niveau de preuve sont aussi nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la thermoplastie bronchique.

4. Discussion

Trois essais randomisés contrôlés ont directement comparé la TB au traitement médical chez les patients souffrant d'asthme (Cf. Annexe 2). Les résultats des méta-analyses de ces trois essais contrôlés randomisés suggèrent que la TB chez les patients souffrant d'un asthme modéré à sévère présente un bénéfice clinique modeste en matière de qualité de vie et de taux d'exacerbations. Les principaux résultats sur la qualité de vie comportent un risque de biais car ils ont été observés dans les études n'ayant pas inclus de traitement simulé pour le groupe contrôle. Au cours de ces essais, les événements indésirables rapportés ont été plus nombreux chez les patients traités par TB. Pour l'ensemble des études, la plupart des événements indésirables sous TB sont survenus pendant ou le jour suivant la bronchoscopie mais ont été résolus dans les sept jours suivant.

L'essai AIR a inclus 112 patients avec asthme modéré à sévère. L'essai a montré des améliorations du débit expiratoire de pointe, de la qualité de vie, et des symptômes pendant les périodes où les bronchodilatateurs de longue durée d'action avaient été retirés. Toutefois, un excès d'hospitalisations a été constaté dans le groupe TB et les résultats à trois ans de suivi, n'ont pas montré de différence pour le taux de recours aux soins d'urgence et des exacerbations sévères de l'asthme.

L'essai RISA, qui avait recruté 32 patients souffrant d'asthme plus sévère, a également rapporté un excès d'hospitalisations dans le groupe TB. Cependant, la faible taille de l'échantillon et l'hétérogénéité des caractéristiques des patients à leur inclusion limitent la portée des résultats de cette étude.

L'essai le plus important à considérer est AIR2, comme l'a aussi souligné le CNP de pneumologie, avec l'inclusion de 288 patients asthmatiques sévères. De plus, c'est le seul essai qui a utilisé un groupe témoin recevant une TB placebo, les patients et le personnel d'évaluation des résultats sont restés en insu de l'allocation du groupe de traitement. Une légère amélioration de la qualité de vie dans le groupe TB par rapport au groupe témoin a été relevée ; cette différence statistiquement significative ne répond pas aux critères préétablis de signification clinique. Le nombre d'événements indésirables respiratoires ainsi que la fréquence des hospitalisations étaient plus importants dans le groupe TB au cours de la période initiale de traitement. Après la période initiale de traitement, une réduction statistiquement significative du nombre d'exacerbation, de visites aux urgences et de jours d'arrêt de travail a été constatée (Cf. Annexe 2), en revanche, les hospitalisations n'étaient pas différentes entre les deux groupes de traitement. Le mécanisme d'action proposé pour la thermoplastie bronchique est une réduction de la masse musculaire lisse bronchique, qui pourrait être associée en particulier à l'amélioration de la fonction pulmonaire. Les résultats des essais cliniques disponibles n'ont montré aucun avantage univoque pour la prévention du déclin de la fonction pulmonaire. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la procédure est limitée à des voies aériennes centrales accessible par bronchoscopie flexible. Les petites voies aériennes ne sont pas traitées, et il est connu qu'ils sont un facteur important de résistance des voies aériennes chez les patients asthmatiques, surtout celles de diamètre < 2 mm.

Les critères de sélection des patients à la TB découlent uniquement des trois études AIR, RISA et AIR 2 qui ont étudié la technique pour le traitement de l'asthme sévère persistant chez les patients âgés de 18 ans ou plus dont l'asthme n'était pas contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et les bêta-agonistes à action prolongée. Cependant pour le CNP de pneumologie, les critères appliqués en pratique en France sont moins larges que ceux présentés dans les essais cliniques. Les représentants des CNP de pneumologie et d'immuno-allergologie ont indiqué que la TB serait à proposer aux patients souffrant d'un asthme sévère résistant non contrôlé, en impasse thérapeutique ce qui concernerait moins de 1 % des patients asthmatiques. Il a été rappelé en outre la nécessité de disposer d'un recul d'un an, en raison notamment du caractère saisonnier des exacerbations pour apprécier la gravité de l'asthme et vérifier l'observance au traitement avant de conclure à l'échec thérapeutique. Par ailleurs, le CNP de pneumologie et d'immuno-allergologie plaident également pour que l'indication thérapeutique de la TB soit posée par une équipe pluripro-

professionnelle dans des « centres de références » disposant d'une expertise à la fois dans la prise en charge de l'asthme sévère et dans la pratique de l'endoscopie interventionnelle en pneumologie. Cette position rejoint celle de l'ensemble des recommandations de bonnes pratiques qui recommandent que le traitement par TB soit limité à quelques centres spécialisés chez les patients soigneusement sélectionnés.

Conclusion

La HAS a été saisie par la Société de pneumologie de la langue Française (SPLF) pour l'évaluation de la thermoplastie bronchique (TB) dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme sévère, en vue de son inscription sur la Liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance maladie.

L'objectif de ce rapport était l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la TB dans le cadre de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé tel que défini dans la note de cadrage {Haute Autorité de Santé, 2015 #153}. Le comparateur étant la prise en charge standard maximale.

L'asthme est fréquent en France et sa prévalence est en augmentation. Une large majorité d'asthmatiques contrôlent leurs symptômes par la prise de traitement anti-inflammatoire, l'auto-surveillance avec un plan d'action d'optimisation du traitement lorsque la maladie s'aggrave. Cependant, on estime entre 5 et 10 % de sujets asthmatiques présentant une forme sévère persistante de la maladie. Ces patients ont fréquemment des exacerbations sévères, menant à des consultations aux services des urgences, aux soins intensifs et à des hospitalisations. Pour ces patients asthmatiques sévères non contrôlés, les possibilités thérapeutiques sont à l'heure actuelle limitées malgré les progrès thérapeutiques, y compris pour les corticoïdes, les bronchodilatateurs à longue durée d'action, les anti-leucotriènes et les anticorps monoclonaux anti-IgE.

La thermoplastie bronchique constitue une nouvelle modalité thérapeutique. Son mode d'action est de réduire la quantité de muscle lisse dans les parois des voies respiratoires, avec pour objectif la diminution de l'hyperréactivité bronchique.

Au total, l'analyse de la littérature et les points de vue des parties prenantes montrent que :

- l'asthme sévère non contrôlé constitue un problème de santé publique en raison de son impact potentiel sur le retentissement fonctionnel, la perte de la qualité de vie et la lourdeur des soins qu'il provoque. Certains patients sont en situation d'impasse thérapeutique, il existe donc un réel besoin thérapeutique dans cette population ;
- la thermoplastie bronchique constitue une nouvelle modalité thérapeutique qui se positionne comme ultime recours thérapeutique dans les asthmes sévères non contrôlés. La thermoplastie bronchique ne modifierait pas la prise en charge thérapeutique de la maladie, mais pourrait notamment améliorer la qualité de vie des patients ;
- les données publiées sont peu nombreuses et ne démontrent pas formellement le bénéfice clinique en termes de baisse d'exacerbations, de diminution du nombre d'hospitalisation ou d'allègement du traitement pharmacologique. Un impact statistiquement significatif sur la qualité de vie a été observé dans une des études, cependant cet effet n'atteignait pas la signification clinique fixée a priori par les investigateurs. Dans cette même étude, la TB avait montré une réduction statistiquement significative du nombre d'exacerbations, de visites aux urgences et des arrêts de travail (critères de jugement secondaires). Enfin, ainsi que l'ont souligné les auteurs, il n'y a pas de recul sur le long terme.
- sur la base de l'expérience des deux centres français, le CNP a rapporté une amélioration importante de l'état de santé de la moitié des patients traités (diminution des exacerbations, réduction du traitement médicamenteux et reprise d'une activité physique) ;
- la position des organismes professionnels interrogés comme parties prenantes sur l'introduction ou non de cette technique dans l'arsenal thérapeutique standard, n'est pas homogène. Les pneumologues et les immuno-allergologues considèrent, sous réserve d'un encadrement strict de la diffusion de la technique et de la création d'une filière de prise en charge des asthmes sévères, que la thermoplastie bronchique présente un intérêt chez les patients en situation d'impasse thérapeutique et peut donc être intégrée dans les soins à proposer en pratique ; les médecins généralistes estiment en revanche que les

données disponibles sont insuffisantes pour cette technique invasive et qu'elle doit donc être réservée à un cadre de recherche clinique. Les patients ont souligné leur espoir de disposer d'une modalité thérapeutique susceptible d'améliorer leur qualité de vie en cas d'asthme sévère non contrôlé. En revanche, l'ensemble des parties prenantes a insisté sur la nécessité de disposer de données d'efficacité et de sécurité à long terme, de la mise en place d'un encadrement et d'un parcours de soins pour ces patients asthmatiques sévères.

Sur la base de ces éléments, la HAS considérant la situation de besoin thérapeutique non couvert pour des patients graves, la diffusion en cours de cette nouvelle modalité de traitement, conclut que la thermoplastie bronchique constitue une modalité thérapeutique pour les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance, modalité qu'il convient d'encadrer pour garantir une qualité des soins optimale et le suivi de tous les patients traités.

La HAS estime que la mise à disposition de cette nouvelle technique relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, la thermoplastie bronchique est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme. La HAS préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles, l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation et la mise en place d'un registre national exhaustif de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thermoplastie bronchique, la participation à ce registre devant conditionner l'accès à cette technique.

Annexe 1. Recherche documentaire

Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
THERMOPLASTIE - Recommandations, Conférences de consensus		01/2004 - 07/2015	4
Etape 1	bronchial thermoplasty/ti,ab OR ((Asthma/surgery/de OR Asthma/therapy/de OR Bronchi/surgery/de OR bronchoconstriction/ti,ab OR bronchoconstriction/de) AND (Bronchoscopy/de OR Bronchoscopes/de OR ALAIR/ti,ab OR Catheter Ablation/de OR Electrocoagulation/de OR Hot Temperature/therapeutic use/de OR Hyperthermia, Induced/de OR Muscle, Smooth/surgery/de))		
AND			
Etape 2	(guidance OR guideline*)/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR (Consensus Development Conference, NIH OR Consensus Development Conference)/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti		
ASTHME - Recommandations, Conférences de consensus		01/2004 - 07/2015	170
Etape 3	Asthma/therapy/de OR ((asthma/ti,ab OR asthmatic*/ti,ab OR Asthma/de) AND (therap*/ti OR treat/ti OR treatment*/ti OR management/ti OR therapeutics/de))		
AND			
Etape 2			
BRONCHOSCOPES - Recommandations, Conférences de consensus		01/2004 - 07/2015	10
Etape 4	(bronchoscop*/ti OR Bronchoscopy/de OR Bronchoscopes/de) AND (therap*/ti OR treat/ti OR treatment*/ti OR therapeutics/de)) OR (Bronchoscopes OR Bronchoscopy)/therapeutic use/de OR (interventional bronchoscope OR interventional bronchoscopy)/ti,ab		
AND			
Etape 2			
THERMOPLASTIE - Meta-analyses, Revues systématiques		01/2004 - 07/2015	4
Etape 1			
AND			
Etape 5	(meta analys* OR metaanalys* OR meta-analys*)/ti,ab OR meta-analysis/TypePubli OR (systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR systematically review* OR systematically search* OR systematically research*)/ti,ab OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/journal		

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
THERMOPLASTIE - Essais cliniques		01/2014 - 07/2015	13
Etape 1			
AND			
Etape 6	random*/ti,ab OR random allocation/de OR randomized controlled trial/TypePubli OR single-blind/ti,ab OR single-blind method/de OR double-blind/ti,ab OR double-blind method/de OR clinical trial*/ti,ab OR Clinical Trial/TypePubli OR Controlled Clinical Trial/TypePubli OR multicenter stud*/ti,ab OR multicentre stud*/ti,ab OR multicenter study/TypePubli OR cross-over stud*/ti,ab OR cross-over studies/de OR versus/ti OR comparative stud*/ti OR Comparative Study/TypePubli		
THERMOPLASTIE - Etudes de cohortes		01/2014 - 07/2015	5
Etape 1			
AND			
Etape 7	cohort studies/de OR cohort*/ti OR follow-up stud*/ti OR follow-up studies/de OR prospective stud*/ti OR prospective studies/de OR longitudinal stud*/ti OR longitudinal studies/de		
THERMOPLASTIE - Utilité clinique		01/2004 - 07/2015	27
Etape 1			
AND			
Etape 8	utility/ti OR clinical utility/ti,ab OR Outcome Assessment (Health Care)/de OR (quality of life OR QoL)/ti OR (quality adjusted life year OR quality of life OR quality-adjusted life years)/de OR loss of productivity/ti OR absenteeism/de OR absenteeism/ti OR employment/de OR employment/ti OR (productivity OR work capacity evaluation OR occupations)/de OR (activities of daily living OR apache OR sickness impact profile)/de OR comorbidit*/ti OR Comorbidity/de OR (disability evaluation OR severity of illness index OR social adaptation OR social adjustment OR social behavior OR interpersonal relation)/de OR (survival analysis OR survival rate OR survival)/de OR surviv*/ti OR Asthma/mortality/de OR Asthma/complications/de		
THERMOPLASTIE - Complications		01/2004 - 07/2015	88
Etape 1			
AND			
Etape 9	(Bronchoscopy OR Bronchoscopes OR Catheter Ablation OR Electrocoagulation OR Hot Temperature OR Hyperthermia, Induced)/adverse effects/de OR (adverse effect* OR adverse event* OR complain* OR complicat* OR damage* OR harm OR iatrogen* OR injuries OR injury OR innocuit* OR precaution* OR safe OR safety OR secure OR security OR side effect* OR tolerability OR tolerance OR toxic* OR undesirable event* OR unsafe OR warning*)/ti,ab OR (Equipment Failure OR Equipment Failure Analysis OR Equipment Safety OR Iatrogenic Disease OR Intraoperative Complications OR Medical Device Recalls OR Peroperative Complication OR Postoperative Complications OR Product Surveillance, Postmarketing OR Risk Assessment OR Risk Management OR Treatment Outcome)/de OR (malpractice OR medical error*)/ti,ab OR (malpractice OR medical errors OR outcome and process assessment)/de		

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
THERMOPLASTIE - Critères de sélection des patients		01/2004 - 07/2015	5
Etape 1			
AND			
Etape 10	(barrier* OR criteria* OR select OR selection OR sort OR classif* OR prioriti* OR priority OR choose OR choice OR include OR inclusion)/ti OR (Decision Support Techniques OR Patient Selection OR Decision Making OR Choice Behavior OR Decision Trees)/de		
THERMOPLASTIE - Conditions de réalisation		01/2004 - 07/2015	83
Etape 1			
AND			
Etape 11	(condition* for the reali*ation OR condition* for its reali*ation OR condition* for their reali*ation OR condition* for reali*ing OR reali*ation condition* OR reali*ability condition* OR learning curve*)/ti,ab OR (Clinical competence OR Education, professional OR Teaching OR Perioperative Care OR Instrumentation OR Methods OR Equipment and Supplies OR Electrical Equipment and Supplies OR Equipment and Supplies, Hospital OR Surgical Equipment OR Maintenance OR Health Services OR Health Care Facilities, Manpower, and Services OR Health Facilities OR Health Resources OR Operating Rooms OR Quality Assurance, Health Care OR Standard of Care OR Health Manpower OR Health Personnel)/de		

Liste des sites internet consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

<http://ansm.sante.fr/>

Agence pour la diffusion de l'information technologique

<http://www.bulletins-electroniques.com/>

Base évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

<http://www.etsad.fr>

Bibliothèque médicale Lemanissier

www.bmlweb.org

Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)

www.chu-rouen.fr/cismef/

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)

<http://cedit.aphp.fr/>

Haute Autorité de santé (HAS)

<http://www.has-sante.fr>

INIST - Base LARA

<http://lara.inist.fr/>

Institut de veille sanitaire (InVS)

www.invs.sante.fr

Ministère de la santé

www.sante.gouv.fr

Société de pneumologie de langue française

<http://splf.fr/>

Vidal recos

<http://www.vidal.fr/recommandations/index/>

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment

<http://hta.lbg.ac.at>

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

<http://kce.fgov.be/fr>

Swiss Medical Board

www.medical-board.ch

Swiss Network for Health Technology Assessment

www.snhta.ch

German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI)

www.dimdi.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<https://www.iqwig.de/>

Danish Centre for Health Technology Assessment

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/health/quality-and-guidelines/centre-for-health-technology-assessment>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/pagina.asp?id=48>

Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)

<http://www.osakidetza.euskadi.eus/osteba/es/>

Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality

<http://aquas.gencat.cat/ca/publicacions>

Galician Agency for Health Technology Assessment

http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538

Community Research and Development Information Service (CORDIS)

<http://cordis.europa.eu/projects/222915>

European Academy of Allergy and Clinical Immunology

<http://www.eaaci.org/>

Health Evidence Network

<http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making/health-evidence-network-hen>

Finnish Office for Health Technology Assessment

<http://mekat.thl.fi/ohtanen/Search.aspx>

Health Information and Quality Authority

<http://www.hiqa.ie/>

Servizio Sanitario Nazionale

<http://www.salute.gov.it/servizio/link.jsp?cat=0&sub=2>

College voor Zorgverzekeringen

<http://www.cvz.nl/>

Health Council of the Netherlands

<http://www.gr.nl/en>

Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw)

<http://www.zonmw.nl>

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

<http://www.kunnskapssenteret.no/>

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)

<http://www.sbu.se>

UK Department of Health (DoH)

<https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health>

BMJ Clinical Evidence

<http://clinicalevidence.bmj.com>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

www.york.ac.uk/inst/crd

Health and Safety Executive. Horizon Scanning

<http://www.hse.gov.uk/horizons/>

Healthcare Improvement Scotland

www.healthcareimprovementscotland.org

National Health Services (NHS)

<http://www.nhs.uk>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<https://www.nice.org.uk/>

National Institute for Health Research National Horizon Scanning Centre (NIHR NHSC)

<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>

NHS institute for innovation and improvement

www.institute.nhs.uk

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

www.sign.ac.uk

Centre for Evidence-based Purchasing

<http://nhscep.useconnect.co.uk/>

Agence santé publique Canada

www.phac-aspc.gc.ca

Alberta Innovates- Health Solutions

www.aihealthsolutions.ca

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

www.cadth.ca

CMA Infobase

<https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>

College of Physicians and Surgeons of Alberta

www.cpsa.ab.ca

Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia

<http://www.bcguidelines.ca/>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca>

Institute for Clinical Evaluative Sciences

www.ices.on.ca

Ontario Medical Advisory Secretariat

<http://www.hqontario.ca/>

Santé Canada

www.hc-sc.gc.ca

Toward Optimized Practice Alberta Doctors. Alberta Medical Association

www.topalbertadoctors.org

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

www.ahrq.gov

American College of Chest Physicians

www.chestnet.org

American Thoracic Society

www.thoracic.org

Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)

www.bcbs.com

California Technology Assessment Forum

<http://ctaf.org/>

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

<https://www.icsi.org>

Kaiser Permanente

<http://providers.kp.org/oh/clinicalguidelines.html>

National Heart, Lung, and Blood Institute

<http://www.nhlbi.nih.gov/>

National Technical Information Service

<http://www.ntis.gov/>

University of Michigan Health System

<http://med.umich.edu/>

VA Technology Assessment Program VATAP US Department of Veterans Affairs

<http://www.healthquality.va.gov/>

Adelaide Health Technology Assessment

<http://www.adelaide.edu.au/ahta/>

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSCN)

<http://www.horizonscanning.gov.au/>

Australian Council on Healthcare Standards

<http://www.achs.org.au/Home/>

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP)

<http://www.surgeons.org/for-health-professionals/audits-and-surgical-research/asernip-s>

Centre for Clinical Effectiveness

<http://www.mihsr.monash.org/cce/res/evidr-date.html>

Medical Services Advisory Committee (MSAC)

<http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1>

New Zealand National Health Committee

<http://nhc.health.govt.nz/>

Singapore Ministry of Health

<http://www.hpp.moh.gov.sg/>

New Zealand Guidelines group

<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia

<http://medicaldev.moh.gov.my/v2/>

Organisation mondiale de la santé

<http://www.who.int>

Centre for Effective Practice

www.effectivepractice.org

Cochrane Library

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>

Guidelines International Network (GIN)

www.g-i-n.net

Annexe 2. Présentation des trois essais contrôlés randomisés et de leurs études d'extension repris dans l'ensemble des revues systématiques, recommandations et évaluations technologiques

Publications	Type d'étude / objectifs	Population d'étude : nombre de patients analysés (stade de la maladie); durée de suivi	Intervention / Comparateur	Critère de jugement principal / critères de jugement secondaires	Résultats	Limites et commentaires
AIR2 (Asthma Intervention Research)	Essai clinique contrôlé randomisé en double insu / évaluer l'efficacité et la sécurité de la TB	288 (sévère) <ul style="list-style-type: none"> 1 an (32) suivi des patients du groupe traitement par thermoplastie : <ul style="list-style-type: none"> résultats de suivi à 2 ans (62) ; résultats de suivi à 5 ans (36) ; résultats de suivi à plus de 5 ans en cours (AIR 2 extension study PAS1)⁶ 	TB + traitement pharmacologique standard (ICS+LABA ±OCS) : 190 patients versus Bronchoscopie simulée + traitement pharmacologique standard : 98 patients	Questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques / volume expiratoire maximal, nombre de jours sans symptôme, médication de secours	<p>A 1 an de suivi par rapport au groupe contrôle, la thermoplastie bronchique a été associée à une amélioration significative de la valeur moyenne des mesures suivantes : amélioration statistiquement significative du score AQLQ ($\geq 0,5$) ($1,4 \pm 1,1$ versus $1,2 \pm 1,2$, PPS[#] = 0,96) du groupe réellement traité par rapport au groupe soumis à un traitement placebo (critère de jugement principal). Cependant, le degré d'amélioration de cette mesure (différence = 0,2) détectée entre les deux groupes est inférieure à la différence minimale cliniquement importante fixée dans le protocole et qui était de 0,5.</p> <p>Parmi les critères de jugement secondaires, toujours à un an, le nombre d'exacerbations sévères diminue davantage dans le groupe traité (0,48 vs 0,7 exacerbations/patient/année ; PPS = 0,96), de même que le nombre de consultations en urgence (0,07 versus 0,43 consultations/patient/année ; PPS >0,99) et le nombre de jours perdus de travail ou autres activités (1,32 vs 3,92 jours/année ; PPS = 0,99).</p> <p>Malgré ces améliorations, aucune différence significative</p>	<p>Les résultats suggèrent que la thermoplastie réduit les exacerbations sévères, le recours aux urgences, et améliore les mesures de la qualité de vie sans influencer les autres paramètres de l'asthme ou de la respiration.</p> <p>Le suivi observationnel de 92 % des patients de l'étude AIR 2 suggèrent que la réduction de la proportion de patients atteints d'exacerbations sévères et de visites inopinées aux urgences est maintenue sur un suivi de 5 ans.</p> <p>Les limites : placebo utilisant une technique</p>

⁶ Les résultats de l'étude d'extension AIR2 : PAS1 de suivi à plus cinq ans demandé par la FDA pour le recueil des données de sécurité supplémentaires sont en cours ; à ce jour aucun résultat n'a été publié (ClinicalTrials.gov identifier : NCT01350414), première publication prévue en 2018 ;

Publications	Type d'étude / objectifs	Population d'étude : nombre de patients analysés (stade de la maladie); durée de suivi	Intervention / Comparateur	Critère de jugement principal / critères de jugement secondaires	Résultats	Limites et commentaires
					<p>n'a été observée à une année de suivi entre les groupes thermoplastie et contrôle pour les moyennes des paramètres respiratoires, le score total de symptômes, le nombre de jours sans symptômes, l'utilisation des médicaments de secours, les visites médicales imprévues, hospitalisations, ou le questionnaire contrôle de l'asthme (ACQ).</p> <p>A deux ans : une année supplémentaire de suivi du groupe de thermoplastie évaluée avec des outils statistiques traditionnels a conclu qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives au sein de ce groupe dans les exacerbations sévères, les symptômes de l'asthme, des visites aux services d'urgence ou les hospitalisations à 1 an versus 2 ans de suivi. Il y avait plus d'événements indésirables respiratoires (aggravation de l'asthme, atélectasie, infection et hémoptysie) dans le groupe TB au cours de la période initiale de traitement, y compris l'augmentation des hospitalisations.</p> <p>À cinq ans de suivi observationnel pour 85,3% des patients de l'étude, les participants traités par thermoplastie bronchique dans l'étude AIR 2 avaient montré une diminution maintenue dans le taux d'exacerbations sévères en comparaison avec l'année précédant le traitement.</p> <p>Dans cette étude, les proportions de participants qui avaient eu des exacerbations sévères à chaque année de suivi par rapport à la première année après traitement par TB n'étaient pas significativement différents. La réduction de la proportion de participants qui avaient des exacerbations sévères dans l'année suivant la thermoplastie</p>	<p>invasive, les moyennes des scores QLQ reportées entre 6 -12 mois, pas de report à 12 mois, les exacerbations légères non renseignées, 3 % de perdus de vue principalement dans le groupe TB, seulement une année de suivi.</p> <p>Plusieurs investigateurs de l'étude avaient des conflits d'intérêts financiers avec le fabricant du dispositif ou avec des laboratoires pharmaceutiques, par ailleurs l'étude a été financée par le fabricant du dispositif de thermoplastie bronchique</p>

Publications	Type d'étude / objectifs	Population d'étude : nombre de patients analysés (stade de la maladie); durée de suivi	Intervention / Comparateur	Critère de jugement principal / critères de jugement secondaires	Résultats	Limites et commentaires
					(30,9%) par rapport aux 12 mois avant thermoplastie (51,6%) a été maintenue durant la période de suivi (diminution moyenne de 44%) (résultat du test de comparaison non renseigné) (Wechsler 2013).	
AIR (Asthma Intervention Research)	Essai clinique contrôlé randomisé sans insu / évaluer l'efficacité et la sécurité de la TB	112 (modéré à sévère) : <ul style="list-style-type: none"> 1 an (30) ; résultats Suivi à 3 ans pour 24 patients du groupe contrôle) et à 5 ans pour 45 patients groupe traitement par TB (35). 	TB + traitement pharmacologique standard (ICS+LABA) versus traitement pharmacologique standard	Taux d'exacerbations légères / volume expiratoire maximal, questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques, nombre de jours sans symptôme, médication de secours	<p>A 1 an de suivi par rapport au groupe contrôle, la thermoplastie bronchique a été associée à une amélioration significative de la variation moyenne des mesures suivantes : réduction du taux d'exacerbations légères avec LABA (-0,17 versus +0,03 ; p<0,005) ou sans LABA (-0,16 versus +0,04, p<0,01), ainsi que le débit expiratoire de pointe (DEP) (+39 versus +9 litres par minute ; p<0,005).</p> <p>Les scores ACQ -1,2 versus -0,5 (p<0,005) et AQLQ +1,3 versus +0,6 (p<0,005) étaient également significativement améliorés à douze mois. Par ailleurs à un an, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitements pour les exacerbations sévères, l'hyperréactivité bronchique et la FEV1.</p> <p>La thermoplastie n'était pas associée à des événements indésirables graves à long terme.</p> <p>Pendant les années 2 et 3, lorsque les données pour le groupe de contrôle ont été recueillies, le taux d'événements indésirables respiratoires entre les groupes TB et contrôle n'avait pas été significativement différent.</p> <p>A 3 ans de suivi la réactivité bronchique mesurée sur la base de doublements de la dose de méthacholine donnant une diminution de 20% du VEMS1 avait augmenté de 1,3 doublements pour le groupe de thermoplastie</p>	<p>Les résultats suggèrent que la thermoplastie réduit les exacerbations légères et améliore certains paramètres respiratoires, mais pas de réductions des exacerbations sévères.</p> <p>Les limites de l'étude : absence d'insu, on note 5 % de patients perdus de vue, durée de suivi une année.</p> <p>Les résultats de l'étude d'extension à 3 et 5 ans suggèrent que la thermoplastie ne pose aucun risque pour la sécurité à long terme, mais améliore seulement la réactivité bronchique.</p> <p>Les limites pour cette l'étude d'extension : absence d'insu, 18 % des</p>

Publications	Type d'étude / objectifs	Population d'étude : nombre de patients analysés (stade de la maladie); durée de suivi	Intervention / Comparateur	Critère de jugement principal / critères de jugement secondaires	Résultats	Limites et commentaires
					<p>contre une diminution de 0,4 doublements pour le groupe de contrôle, cette différence était statistiquement significative ($p < 0,05$). Toutefois, à 3 ans de suivi, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de la thermoplastie et de contrôle dans d'autres paramètres respiratoires, l'utilisation des glucocorticoïdes par voie orale, une aggravation de l'asthme, les visites aux services d'urgence, ou les hospitalisations.</p> <p>Le taux d'événement indésirables respiratoires dans le groupe TB était resté stable au cours des années 2 à 5 ans. Une analyse des mesures répétées des événements indésirables qui reflètent l'aggravation du contrôle de l'asthme n'avait montré aucune détérioration dans le temps de l'année 2 à 5 ans ($p = 0,47$).</p> <p>A 5 ans, il n'y avait aucun cas de pneumothorax, intubation, de ventilation mécanique, d'arythmies cardiaques ou de décès décrit dans la suite du traitement par TB au cours du suivi. Les auteurs avaient rapportés qu'au cours de la cinquième année de suivi, le nombre de participants qui avait reçu la TB et nécessité une hospitalisation et le nombre d'hospitalisations requis pour un événement indésirable respiratoire n'avaient pas été aggravés par rapport aux 12 premiers mois de suivi l'essai initial ($p = 0,16$). De même que le nombre de recours au service d'urgence pour événements respiratoires et la proportion de sujets ayant eu des visites aux services d'urgence pour symptômes respiratoires étaient restés comparables et n'avaient pas été aggravés aux années 2, 3, 4 et 5 ans par rapport à la première année ($p = 0,55$).</p>	<p>patients du groupe TB et 56 % du groupe contrôle étaient perdus de vue, les patients du groupe contrôle dont l'asthme est sévère étaient plus susceptibles d'abandonner l'étude, la fonction respiratoire a été évalué chez les patients sans traitement, inégale durée de suivi pour l'ensemble des patients.</p> <p>Plusieurs investigateurs de l'étude avaient des conflits d'intérêts financiers avec le fabricant du dispositif ou avec des laboratoires pharmaceutiques, par ailleurs l'étude a été financée par le fabricant du dispositif de thermoplastie bronchique.</p>

Publications	Type d'étude / objectifs	Population d'étude : nombre de patients analysés (stade de la maladie); durée de suivi	Intervention / Comparateur	Critère de jugement principal / critères de jugement secondaires	Résultats	Limites et commentaires
RISA (Research in Severe Asthma):	Essai clinique contrôlé randomisé sans insu / évaluer la sécurité de la TB	32 (sévère) 1 an (31) Suivi de 5 ans (37) Les patients avaient bénéficié d'un sevrage des glucocorticoïdes inhalés et oraux pendant les semaines 22 à 36, puis du maintien de l'utilisation de stéroïdes à doses réduites au cours des semaines 37 à 52 de l'étude	TB + traitement pharmacologique standard (ICS+LABA ±OCS) <i>versus</i> traitement pharmacologique standard	Événements respiratoires indésirables par sujet / volume expiratoire maximal, nombre de jours sans symptôme, questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques, médication de secours	Les scores de symptômes ACQ (- 1,0 versus - 0,2 ; $p < 0,05$) et AQLQ (+ 1,5 versus + 0,4 ; $p < 0,05$) ainsi que l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours (-2 6 % versus - 6 % ; $p < 0,05$) étaient significativement améliorés dans le groupe traité par TB par rapport au groupe contrôle à 52 semaines de suivi. description d'événements indésirables dans le groupe TB juste après l'intervention. Cinq années de données de suivi d'observation de l'essai RISA avait été publiées, sur des données pour les participants qui ont reçu la TB au cours de la période d'étude (mais pas pour les groupes témoins). Les participants traités avec la TB avaient montré une diminution non statistiquement significative du nombre de visites aux urgences au cours de la période de suivi de cinq ans (moyenne de 0,12 visites / participant / année) par rapport à l'année précédant l'intervention (0,36 visites / participant / année). Ces participants ont également montré une diminution du nombre d'hospitalisations au cours du suivi (taux global de 0,23 hospitalisations / participant / année pendant cinq ans) par rapport à l'hospitalisation connu avant l'intervention (0,71 hospitalisations / participant / année) (Pavord 2013).	Les résultats suggèrent que la thermoplastie était associée à une augmentation des complications respiratoires à court terme, et à long terme à l'amélioration du contrôle de l'asthme et le besoin de médication de secours. Limites : absence d'insu, petit taille de l'échantillon, on note 12 % de perdus de vue du groupe thermoplastie, durée de suivi une année. Plusieurs investigateurs de l'étude avaient des conflits d'intérêts financiers avec le fabricant du dispositif ou avec des laboratoires pharmaceutiques, par ailleurs l'étude a été financée par le fabricant du dispositif de thermoplastie bronchique

[#] Les résultats de l'étude ont été évalués en utilisant une approche bayésienne plutôt que l'approche classique, avec une amélioration significative définie comme une probabilité postérieure de supériorité (PPS) > 0,95 ;
[†] Bronchoscopie simulée : trois bronchoscopies successives avec application de l'électrode, mais sans courant électrique

Annexe 3. Analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées

Tableau 6. Grille AGREE II

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

Tableau 7. Données des recommandations identifiées sur la thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (<u>gradations selon les auteurs*</u>)	Analyse critique / (grille AGREE II)
<p><i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i> (GINA 2011) UK, USA, AUSTRALIE, Afrique du sud, Danemark, Pays bas, Canada, Brésil (<i>Guidelines GINA</i> a été élaboré en collaboration avec l'institut national du Cœur, poumon et sang et l'OMS) (2)</p> <p>Actualisation (GINA 2014) (63)</p>	<p>Pour les patients adultes dont l'asthme reste non contrôlé malgré l'application de traitement optimal, l'orientation vers un centre spécialisé de l'asthme pour le traitement par la thermoplastie bronchique est maintenant une option possible dans certains pays. Il n'y a pas d'effets significatifs sur la fonction pulmonaire ou les symptômes d'asthme. La sécurité et l'efficacité de thermoplastie au-delà d'une année ne sont pas connues. Il faut être prudent dans la sélection des patients pour cette intervention (Recommandation non gradée)</p> <p>La thermoplastie bronchique peut être envisagée pour certains patients adultes atteints d'asthme sévère chez qui la maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement correspondant au 5^{ème} palier du traitement médicamenteux (traitement additionnel par corticothérapie orale ou par omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE)) (GRADE B) La preuve scientifique est limitée et les patients sont sélectionnés, par ailleurs, les effets à long terme ne sont pas connus. Il faut être prudent dans la sélection des patients pour cette intervention car le nombre d'études est faible, et les patients atteints de maladie chronique des sinus, des infections pulmonaires fréquentes ou le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) < 60 % de la valeur prédite ont été exclus (GRADE D)</p>	<p>En 2001, les recommandations clés sont difficilement identifiables, imprécises et non revues par des experts externes avant publication. Par ailleurs, l'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée ; recommandation résultant d'un consensus d'experts.</p> <p>En 2014, L'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée.</p>
<p><i>International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma</i> (2014) (47)</p>	<p>La thermoplastie bronchique est recommandée chez les adultes atteints d'asthme sévère uniquement dans le cadre d'une commission d'examen institutionnelle validée par un registre systématique indépendant ou d'études cliniques (recommandation, données de qualité) (Recommandation forte, très faible niveau de preuve).</p> <p>Des études conçues spécifiquement sont nécessaires pour définir ses effets sur les critères objectifs pertinents, tels que les taux d'exacerbation, et sur les effets à long terme sur la fonction pulmonaire. Des études sont également nécessaires pour mieux comprendre les phénotypes de patients répondeurs, ses effets chez les patients avec asthme sévère obstructif (VEMS à 60% de la valeur prédite) ou chez qui les corticostéroïdes systémiques sont utilisés, et ses avantages à long terme et la recherche de sécurité supplémentaire pourrait avoir un impact important sur cette recommandation.</p>	<p>Recommandation s'appuyant sur des données scientifiques de faible qualité (données scientifiques indirectes de l'impact du test sur les résultats importants pour le patient) et l'analyse des coûts ; La méthode d'élaboration (méthode systématique de recherche bibliographique, critères de sélection des articles) n'est pas bien décrite</p>

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (<u>gradations selon les auteurs*</u>)	Analyse critique / (grille AGREE II)
<p><i>British thoracic society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults</i>, 2011 (44)</p>	<p>La thermoplastie bronchique est une option de traitement possible chez des patients sélectionnés avec asthme sévère persistant malgré un traitement maximal, bien que sa place dans le traitement de l'asthme reste à établir (GRADE A)</p> <p>L'innocuité à long terme et l'efficacité de l'intervention restent floues. Par conséquent, le traitement doit être limité à quelques centres spécialisés chez les patients soigneusement sélectionnés. Le suivi des patients traités à plus long terme est recommandé (Accord d'expert)</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p> <p>Avis d'experts</p>
<p><i>The American College of Chest Physicians (ACCP)</i>, 2014 (46)</p>	<p>L'ACCP estime que sur la base des données de forte preuve clinique, la thermoplastie bronchique offre une option de traitement importante pour les patients adultes atteints d'asthme sévère qui continuent d'être symptomatique malgré un traitement médical maximal et, par conséquent ne doit pas être considérée comme expérimentale.</p> <p>L'ACCP recommande donc que tous les assureurs publics et privés offrent une couverture et le paiement de thermoplastie bronchique chez les patients adultes souffrant de asthme sévère persistant, mal contrôlé qui continuent d'éprouver des exacerbations d'asthme, des visites aux services d'urgence et des hospitalisations malgré un traitement médical maximal.</p> <p>Cela permettra de fournir aux médecins et patients avec une option sûre et efficace de traitement et de permettre à la communauté médicale et le payeur pour développer les données d'utilisation et les résultats dans leurs propres populations</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p> <p>Avis d'experts</p>
<p><i>Bronchial thermoplasty for severe asthma</i></p> <p><i>NICE interventional procedure guidance</i>, 2012 (45)</p>	<p>Selon la revue de la littérature, la thermoplastie bronchique a démontré la preuve de son efficacité dans l'amélioration des symptômes, la qualité de vie et la réduction des exacerbations et hospitalisations chez patients atteints d'asthme sévère. Bien que la preuve de la sécurité de l'intervention soit adéquate dans le court et moyen terme, plus de preuves de l'innocuité à long terme sont nécessaire; donc la thermoplastie ne doit être utilisée qu'après établissement de modalités spéciales pour la gouvernance clinique, du consentement du patient et dans le cadre de la recherche ou de l'évaluation.</p> <p>Les cliniciens qui souhaitent entreprendre la thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère doivent prendre les mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informer les dirigeants de la gouvernance clinique dans leurs responsabilités. • Veiller à ce que les patients comprennent l'incertitude quant à l'efficacité de la procédure et de la sécurité à long terme, et la possibilité d'une aggravation initiale des symptômes, et de leur fournir des informations écrites claires. En outre, l'utilisation du 	<p>Revue systématique de la littérature</p> <p>Avis d'experts</p>

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (<u>gradations selon les auteurs*</u>)	Analyse critique / (grille AGREE II)
	<p>guide de l'information pour les patients du NICE (<i>Understanding NICE guidance</i>) est recommandée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les cliniciens doivent fournir les détails de tous les patients subissant cette procédure pour le registre de l'asthme sévère. • La sélection et le traitement des patients doivent être effectués par une équipe respiratoire ayant une expertise particulière dans la gestion de l'asthme difficile et sévère. <p>Le NICE encourage des recherches supplémentaires pour évaluer la sécurité à long terme et l'efficacité de la thermoplastie bronchique. Les résultats des recherches devraient inclure des mesures objectives de la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes, les exigences de médicaments et la qualité de vie. A long terme les résultats d'innocuité et d'efficacité sont particulièrement importants. La collaboration entre les unités à publier des données sur les patients qui ne sont pas impliqués dans les études de recherche seraient également précieux.</p>	

Annexe 4. Analyse critique des rapports d'évaluations technologiques identifiés

Tableau 8. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies HTA INAHTA

Élément	Oui	Partiellement	Non
Préliminaires			
1 Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			
2. Identification des auteurs ?			
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?			
4 Indication d'une validation externe du rapport ?			
5. Bref résumé en langage non technique ?			
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation?			
7. Indication du champ de l'évaluation ?			
8. Description de la technologie de santé évaluée ?			
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?			
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?			
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?			
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?			
13. Interprétation des résultats de l'évaluation?			
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?			
15. Énoncé des conséquences médico-légales?			
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?			
17. Suggestions d'actions complémentaires ?			

Tableau 9. Présentation des travaux des agences d'HTA (*Health Technology Assessment*) et des sociétés savantes

Auteur, année, référence, pays	Type	Objectifs	Test de référence / comparateur	Critères de jugement	Analyse de la qualité méthodologique	Résultats / conclusions
<p><i>Bronchial Thermoplasty for the Treatment of Severe Asthma</i></p> <p>California Technology Assessment Forum (CTAF°), 2011 (39)</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p>	<p>Évaluer la preuve scientifique de l'utilisation de la thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère</p>	<p>Thermoplastie bronchique associée au cathéter de radiofréquence ALAIR™/ Pas d'alternative à la TB clairement établie (corticothérapie orale au long cours ou Omalizumab chez les patients allergiques uniquement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> Exacerbations d'asthme Consultation au service d'urgence Hospitalisations Autres critères: <ul style="list-style-type: none"> L'utilisation de corticoïdes oraux et la qualité de la vie mesurée par les questionnaires (AQLQ) <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (meilleur score supérieur) et (ACQ) <i>Asthma Control Questionnaire</i> (meilleur score inférieur) Sécurité <p>Durée de suivi 1an</p>	<p>Grille AMSTAR</p>	<p>Huit références publiées décrivant : 3 séries de cas dont l'étude de mise au point de la technique effectuée chez les chiens, l'étude de faisabilité et de tolérance effectuées chez 9 patients programmés pour résection pulmonaire chirurgicale et l'étude de l'équipe canadienne qui avait utilisé la TB chez 16 patients asthmatiques adultes légers à modérés. Ces séries de cas avaient confirmé la relative sécurité et l'efficacité potentielle de la thermoplastie bronchique.</p> <p>Les trois essais cliniques randomisés (AIR, RISA, AIR2) ont été conduits chez les patients asthmatiques comparant directement la thermoplastie bronchique au traitement médical conventionnel. (Cf. Annexe 2).</p> <p>Après avoir examiné la preuve de l'efficacité de la thermoplastie pour l'asthme sévère réfractaire, la CTAF a conclu que bien que les avantages du traitement soient limités, de nettes améliorations sont suffisantes pour recommander cette technique chez les patients qui ont peu d'autres options.</p>
<p><i>Alair Bronchial Thermoplasty</i></p>	<p>Revue systématique de la littérature</p>	<p>Évaluer le traitement par thermoplastie bronchique dans</p>	<p>Thermoplastie bronchique / Pas d'alternative</p>	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité Sécurité 	<p>Grille AMSTAR</p>	<p>Les trois essais cliniques contrôlés randomisés disponibles évaluant la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme avaient été analysés, il s'agit des</p>

Auteur, année, référence, pays	Type	Objectifs	Test de référence / comparateur	Critères de jugement	Analyse de la qualité méthodologique	Résultats / conclusions
<p><i>System for Treatment of Asthma</i>, Hayes, 2012 (43)</p>		<p>l'asthme sévère persistant</p>	<p>à la TB clairement établie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critères de sélection des patients 		<p>mêmes études précédemment décrites : AIR-1 (<i>Asthma Intervention Research</i>), RISA (<i>Research in Severe Asthma</i>) et AIR-2. En plus de ces trois études, les auteurs avaient inclus dans l'analyse les résultats de suivi à cinq ans de l'étude AIR (Cf. Annexe 2)</p> <p>Le traitement par thermoplastie a été associé à une augmentation statistiquement significative de complications, dont la dyspnée, une respiration sifflante, gêne thoracique, réveils nocturnes, la décoloration des expectorations, la toux et la toux productive au cours de la période de traitement, mais la plupart de ces complications étaient d'intensité légère ou modérée.</p> <p>Au cours de la première année de suivi après la thermoplastie, des avantages ont été observés, dont l'amélioration de la qualité de vie, le soulagement des symptômes, la réduction de l'utilisation de médicaments, et la réduction des visites aux services d'urgence.</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour établir des critères de sélection des patients pour la thermoplastie.</p> <p>Les gradations suivantes ont été attribuées:</p> <p>C – Thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère, persistant chez des patients âgés de 18 ans ou plus et dont l'asthme n'a pas été bien contrôlé par des bronchodilatateurs ou des glucocorticoïdes à action prolongée. Cette évaluation renvoie à un petit corps principalement de haut niveau de preuves, ce qui suggère que la thermoplastie est raisonnablement sûre</p>

Auteur, année, référence, pays	Type	Objectifs	Test de référence / comparateur	Critères de jugement	Analyse de la qualité méthodologique	Résultats / conclusions
						<p>et certainement efficace à court terme, et l'insuffisance de preuve concerne la sécurité à long terme et l'efficacité de cette procédure.</p> <p>D2 - Thermoplastie bronchique pour l'asthme léger à modéré chez les patients pédiatriques, ou chez les patients qui ont des contre-indications spécifiques à la thermoplastie, y compris un dispositif implanté électronique, un traitement antérieur par une procédure complète de thermoplastie bronchique, la sensibilité aux médicaments utilisés pendant la procédure, l'infection respiratoire active, trouble de saignement connu, le besoin d'anticoagulants ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne peuvent pas être interrompus, ou crise d'asthme ou la modification de dose de glucocorticoïdes systémiques dans les 14 jours précédents. Cette évaluation reflète l'absence d'études évaluant la thermoplastie bronchique chez les patients qui répondent à ces critères.</p>

Annexe 5. Positions des assurances privées

Tableau 10. Présentations des positions des assurances privées (politiques des assurances privées)

Auteur, année, référence, pays	Conclusions / positions
Aetna, 2015 (23)	Aetna considère la thermoplastie bronchique pour la recherche et l'expérimentation dans le traitement de l'asthme et d'autres indications (par exemple, la broncho-pneumopathie chronique obstructive) parce que son efficacité n'a pas été établie.
CIGNA, 2015 (24)	CIGNA ne couvre la TB pour aucune indication et, considère la technique limitée à la recherche, l'expérimentation ou n'ayant pas démontré de preuve dans le traitement de l'asthme.
<i>Regence Group</i> , 2014 (25)	Les données actuelles concernant le traitement par thermoplastie bronchique chez les patients atteints d'asthme sévère persistant se composent de trois essais contrôlés randomisés. Bien que ces études aient rapporté des résultats encourageants, les limites dans la conception de l'étude suggèrent un grand effet placebo, en particulier pour les résultats subjectifs tels que la qualité de la vie. En outre, tous les trois études indiquent un risque élevé d'effets indésirables au cours de la période de traitement par thermoplastie bronchique. Par conséquent, la thermoplastie bronchique est considérée comme expérimentale pour le traitement de l'asthme. Compte tenu de l'incertitude quant à l'impact de la thermoplastie bronchique sur les résultats nets de la santé, des données additionnelles provenant d'études randomisées utilisant des procédures placebo sont nécessaires.
<i>UnitedHealthcare</i> (UHC), 2015 (26)	UHC considère que la thermoplastie n'a pas démontré la preuve de son efficacité pour le traitement de l'asthme. Les preuves sont insuffisantes et les données sont de mauvaises qualités méthodologiques quant à l'utilisation de la TB pour les patients asthmatiques sévères qui sont résistants aux traitements standard. Des études complémentaires bien conçues sont nécessaires pour identifier la sécurité à long terme et l'efficacité de la TB pour l'asthme sévère.
Humana, 2015 (27)	Humana considère la thermoplastie bronchique limitée à la recherche et / ou l'expérimentation dans le traitement de l'asthme.
<i>BlueCross BlueShield</i> (BCBS), 2014 (28)	Le degré incertain du bénéfice et la présence d'effets indésirables importants soulèvent un grand nombre d'incertitudes quant à l'impact de la thermoplastie bronchique sur le résultat net de la santé. En outre, il existe un manque de données sur les critères de sélection des patients pour cette procédure, il est donc impossible de déterminer quels patients auront plus d'intérêts à recevoir ce traitement. En conséquence, la thermoplastie bronchique est considérée comme non médicalement nécessaire pour le traitement de l'asthme.

Annexe 6. Analyse critique des méta-analyses identifiées

Tableau 11. Grille AMSTAR

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

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

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

Tableau 12. Présentation des résultats des méta-analyses identifiées

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
Nombre d'études incluses	Revue systématique et méta-analyse des données à 1 an des trois études contrôlées randomisées (Cf. Annexe 2) : <ul style="list-style-type: none"> • Deux études avaient pour groupe contrôle le traitement standard (corticostéroïdes inhalés et bêta agonistes de longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux) • Une étude avait pour groupe contrôle une bronchoscopie placebo 	Trois études contrôlées randomisées évaluant la thermoplastie bronchique comparée au traitement conventionnel, avec ou sans placebo, pour le traitement des adultes ayant un asthme persistant modéré à sévère et les études d'extension à 2 et 5 ans (5 publications)
Durée de suivi	1 an	1 an, 3 et 5 ans
Nombre total de patients inclus	432 patients randomisés 421 patients analysés	434 patients randomisés 429 analysés
Objectif	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère, dans le but d'améliorer la compréhension de cette nouvelle intervention dans l'asthme.	Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la thermoplastie bronchique chez les patients adultes asthmatiques
Patients	Adultes asthmatiques modéré à sévère	Adultes asthmatiques modéré à sévère en accord avec la classification du GINA 2011
Type d'études incluses (ERC,...)	Essai contrôlé randomisé comparant le traitement par thermoplastie bronchique versus au traitement standard (corticostéroïdes inhalés et bêta agonistes de longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux)	Essai contrôlé randomisé comparant le traitement par thermoplastie bronchique versus au traitement standard (corticostéroïdes inhalés et bêta agonistes de longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux)
Intervention	Thermoplastie bronchique + traitement standard	Thermoplastie bronchique + traitement standard
Test de référence ou comparateur	Traitement standard ou bronchoscopie placebo	Traitement standard ou bronchoscopie placebo
Analyse critique des études originales par les auteurs	Méthodologie <i>Cochrane</i> et échelle Jadad pour évaluer la qualité méthodologique des études incluses (score < 3 était considéré comme indiquant un essai de faible qualité)	Guide méthodologique PRISMA, Évaluation de la qualité méthodologique des études et du risque de biais avec la méthode <i>Cochrane</i> et l'outil du logiciel (RevMan) suivants les items : <ul style="list-style-type: none"> • technique de randomisation ; • allocation des groupes d'interventions ; • l'insu ; • données incomplètes ; • publication non sélective des résultats.

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
<p>Critère de d'évaluation de la méta-analyse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • principal : efficacité : amélioration du score de la qualité de vie (AQLQ) une amélioration de 0,5 point du score de qualité de vie par rapport à la valeur initiale est considérée comme cliniquement pertinente • secondaires : effets indésirables respiratoires, hospitalisations pour effets indésirables respiratoires (exacerbations) et amélioration du débit expiratoire de pointe matinal (DEP) 	<p>Les critères principaux</p> <p>La qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen des questionnaires spécifique à l'asthme (AQLQ), spécifique à la respiration (questionnaire respiratoire de St. Georges) ou générique SF-36 questionnaire, NHP, WHOQOL-100) : une amélioration de 0,5 point du score de qualité de vie par rapport à la valeur initiale est considérée comme cliniquement pertinent.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le contrôle de l'asthme évalué par des questionnaires de contrôle de l'asthme (ACQ). • Le nombre d'exacerbations : <ul style="list-style-type: none"> ▸ exacerbations ayant requis l'hospitalisation ou l'admission dans une unité de soin intensif ; ▸ exacerbations ayant requis une consultation au service d'urgence ou une visite non programmée ; ▸ exacerbations ayant nécessité le recours aux corticoïdes oraux ou systémique ou une augmentation de la dose requise) ; • Les événements secondaires graves : <ul style="list-style-type: none"> ▸ événements fatals ; ▸ admission en hôpital ; ▸ risque de décès au moment de la survenue de l'événement ; ▸ invalidité permanente ou significative ; <p>Les critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les tests d'exploration de la fonction pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> ▸ le débit exploratoire de pointe ; ▸ la VEMS 1 ; ▸ le test d'hyperréactivité bronchique ; • La consommation médicamenteuse régulière pour le contrôle de l'asthme (corticoïdes inhalés +/- les bêta-agonistes à action prolongée) selon les recommandations du GINA 2011 ; • l'utilisation de médicaments d'urgence ; • les jours sans symptômes d'asthme ; • les jours d'absence scolaire ou au travail ; • les effets indésirables.

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
Grille AMSTAR	Moyenne	Bonne
Résultats des méta-analyses	<p>La méta-analyse des trois essais cliniques (421 patients) avait utilisé un modèle à effet aléatoire (le test d'hétérogénéité était significatif avec $I^2 = 80\%$ et $p = 0,007$), la qualité de vie était significativement plus élevée chez les patients du groupe TB <i>versus</i> les patients du groupe contrôle (différence moyenne pondérée = 0,63 IC 95 % [0,10 ; 1,15] $p = 0,02$)</p> <p>La méta-analyse de deux essais comparant la TB au traitement standard suggérait une amélioration moyenne des scores de qualité de vie pour les patients du groupe TB (différence moyenne pondérée = 0,86 IC 95 % [0,47 ; 1,25])</p> <p>L'essai clinique comparant la TB à une procédure placebo avait montré que l'amélioration de la qualité de vie initiale des patients du groupe TB était supérieure à celle du groupe placebo : TB $1,35 \pm 1,10$ <i>versus</i> $1,16 \pm 1,23$ placebo (résultat du test de comparaison non renseigné)</p> <p>Amélioration significative du débit expiratoire de pointe matinal des patients du groupe TB <i>versus</i> les patients du groupe contrôle (moyenne différence pondérée = 21,78 IC 95 % [8,06 ; 35,50] $p = 0,002$)</p> <p>Durant la période de traitement, le risque d'hospitalisation était significativement plus élevé dans le groupe TB par rapport au groupe contrôle RR = 3,78 IC 95 % [1,39;10,24] $p = 0,009$</p> <p>A un an de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de risque d'hospitalisation RR = 1,15 IC 95 % [0,47;2,79]</p> <p>Durant la période d'étude, il y avait plus d'effets indésirables respiratoires dans le groupe TB (1113 événements chez 257 patients) <i>versus</i> (369 événements chez 164 patients) du groupe contrôle (résultat du test de comparaison non renseigné)</p> <p>Il n'y avait aucun décès ni incapacité permanente chez aucun sujet inclus dans les études</p>	<p>Critères de jugement primaires :</p> <p>Qualité de vie :</p> <p>A un an, il y avait une petite amélioration significative de la qualité de vie des patients du groupe thermoplastie comparé au groupe contrôle (trois essais, 429 patients, différence moyenne = 0,28 IC 95 % [0,07 ; 0,5] (niveau de preuve modéré). Ce résultat est entrainé par les estimations de l'effet des deux études comparant la thermoplastie au traitement standard alors que l'essai qui avait comparé la thermoplastie à la bronchoscopie placebo n'était pas parvenu à une différence statistiquement significative.</p> <p>Considérant l'hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse, les auteurs ont conclu que cette différence était non significative.</p> <p>Contrôle de l'asthme :</p> <p>Le score de contrôle de l'asthme n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes d'intervention à un an de suivi (trois essais, 429 patients, score de contrôle = -0,15 IC 95 % [-0,40 ; 0,10] (niveau de preuve modéré))</p> <p>Le nombre d'exacerbations :</p> <p>Le taux d'exacerbation était plus faible dans le groupe de patients « thermoplastie » après 12 mois de traitement (deux essais cliniques). L'essai clinique avec le groupe placebo avait montré une réduction significative de la proportion de patients qui visitent les urgences pour les symptômes respiratoires (15,3 % pour le groupe placebo <i>versus</i> 8,4 % pour le groupe thermoplastie) 12 mois après le traitement.</p> <p>Effets indésirables graves :</p> <p>Les participants traités par thermoplastie bronchique avaient un risque plus élevé d'hospitalisation pour effets indésirables respiratoires au cours de la période de traitement (trois essais, 429 participants; RR 3,50, IC 95 % [1,26- 9,68]; niveau de preuve élevé), ce qui représente une augmentation absolue de 2 % à 8 % (IC à 95 % 3 % - 23 %) pendant la période de traitement. Cela signifie que 6 % des patients traités par</p>

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
		<p>thermoplastie (IC à 95 %) [1 - 21] nécessiteraient une hospitalisation supplémentaire au cours de la période de traitement. Aucune différence significative dans le risque d'hospitalisation n'a été observée à la fin de la période de traitement ; RR 1,12, IC 95 % [0,44 - 2,85] ; aucune étude n'avait enregistré des décès au cours de la période d'étude.</p> <p>Les résultats de l'étude d'extension d'AIR à deux et trois années de suivi montraient que les sujets du groupe TB avaient eu recours à l'hospitalisation pour des symptômes respiratoires par rapport aux sujets du groupe contrôle mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les auteurs avaient rapportés qu'au cours de la cinquième année de suivi, le nombre de participants qui avaient reçu la TB et nécessité une hospitalisation, et le nombre d'hospitalisations requis pour un événement indésirable respiratoire n'a pas été aggravé par rapport aux 12 premiers mois de suivi l'essai initial ($p = 0,16$) (Thomson et al 2011)</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <p>Exploration fonctionnelle respiratoire : Les essais n'avaient montré aucune amélioration significative des paramètres de la fonction pulmonaire (à l'exception d'une plus grande augmentation matinale du débit expiratoire de pointe (DEP) dans un essai).</p> <p>Un rapport sur les résultats de suivi à long terme pour l'essai AIR avait montré la stabilité des valeurs de FEV1 après cinq ans. La amélioration de la réactivité bronchique (Méthacholine PC20 : concentration de méthacholine nécessaire pour produire une chute de 20 % en FEV1 des valeurs initiales) dans le groupe TB à deux et à trois ans, mais pas après une année de suivi. Cependant, le manque de suivi pour le groupe de contrôle pour les années quatre et cinq empêche l'interprétation de la pertinence de cette constatation. (Thomson et al 2011)</p> <p>Consommation de médicaments d'urgence : La méta-analyse n'avait montré aucune différence significative entre les deux groupes d'intervention en terme d'utilisation des médicaments d'urgence sur 12 mois (3 essais, 429 participants ; différence moyenne -0,68 bouffées / par semaine (IC à 95 %) [-3,63 - 2,28] (faible niveau de preuve))</p>

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
		<p>Événements indésirables :</p> <p>Pendant les six semaines où les participants ont été traités avec la TB dans l'essai AIR, ils ont connu un plus grand taux d'événements indésirables respiratoires que les participants du groupe de contrôle (407 événements contre 106 événements), dont les principaux sont la dyspnée, la respiration sifflante et la toux ; la plupart de ces événements indésirables étaient d'intensité légère (69 %), mais un tiers des participants a connu des événements indésirables modérés. Dans la période post-traitement, le taux d'événements indésirables était similaire entre les groupes.</p> <p>Au cours de la période de d'extension de l'étude AIR, lorsque des données pour les participants du groupe contrôle étaient disponibles à deux et trois ans de suivi, le taux d'événements indésirables respiratoires ne différait pas significativement entre les groupes (Thomson et al 2011).</p> <p>La plus grande augmentation des effets indésirables respiratoires avec la TB avait également été notée dans l'essai de RISA. Pendant la période de traitement, le nombre d'événements indésirables respiratoires était de 136 chez les participants du groupe TB comparativement à 57 chez les participants traités avec un traitement médical. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étant une respiration sifflante, la toux et, dans certains cas une gêne thoracique. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère (49 %) ou moyenne (41 %). Bien que durant la période post-traitement, plus de la moitié des participants avait une respiration sifflante ou de dyspnée, aucune différence entre les groupes n'a été notée.</p> <p>L'essai AIR 2 avait rapporté que plus de participants dans le groupe de TB avaient connu des événements indésirables respiratoires au cours de la période de traitement par rapport à ceux recevant la TB simulée (85 % vs 76 %), et les événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas. Plus de participants dans le groupe de thermoplastie bronchique par rapport à ceux du groupe témoin avait connu un composite de plusieurs symptômes liés à l'asthme (52 vs 39); les plus courantes étaient une respiration sifflante, malaise à la poitrine, de la toux et des douleurs thoraciques.</p> <p>Pour tous les essais inclus dans l'analyse, la plupart des événements indésirables expérimentés par les participants du groupe TB pendant la période de traitement étaient survenus le jour suivant la bronchoscopie, mais avaient été résolus dans les sept jours suivant la procédure.</p>

Références	Wu, 2011 (33), China	Torrego, 2014 (34), UK
Conclusions des auteurs	<p>L'article énumère les facteurs suivants qui ont limité l'interprétation et la validité de la méta-analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'hétérogénéité des caractéristiques des patients, la méthodologie de l'étude, et des protocoles de traitement entre les études ; • tous les trois essais avaient prévus des médicaments pour tous les patients ; ainsi, les effets indépendants de la thermoplastie bronchique ne peuvent être déterminés ; • petite taille de l'échantillon en raison de la méta-analyse ayant été limitée aux trois ECR ; • absence de données individuelles sur les patients et des informations pour l'analyse stratifiée ; • manque de puissance des essais inclus pour détecter d'autres résultats importants tels que le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS-1), le taux de VEMS-1 prédit, les exacerbations, la consommation de médicaments d'urgence, l'efficacité et la sécurité et à plus long terme (> un an). <p>Les auteurs ont conclu que la thermoplastie bronchique semble prometteuse et bien tolérée (TB fournit des avantages pour les patients asthmatiques persistants modérés à sévères), mais des études cliniques contrôlées supplémentaires à long terme sont nécessaires pour poursuivre l'évaluation de l'efficacité et la sécurité.</p>	<p>Limites de la méta-analyse :</p> <p>Absence de bronchoscopie placebo pour les groupes de contrôle et le manque d'insu dans deux des trois des études incluses, ce qui soulève des questions concernant l'effet placebo, comme en témoigne le taux de réponse élevé dans le groupe contrôle (Essai AIR 2 : 64 % ont connu une augmentation cliniquement significative de la qualité de vie). Deux des études ont montré des taux plus faibles d'exacerbation 12 mois après la TB par rapport au traitement médical seul.</p> <p>La TB chez les patients asthmatiques modéré à sévère fournit un bénéfice clinique modeste en termes de qualité de vie et des taux d'exacerbations, mais il n'y avait aucune différence significative dans les scores de contrôle de l'asthme. Les résultats sur la qualité de vie comporte un risque de biais, les principaux résultats avaient été observés dans les études n'ayant pas inclus de placebo pour le groupe contrôle. La TB augmente le risque d'événements indésirables durant la procédure de traitement, mais avec un profil de sécurité raisonnable à la fin du traitement par bronchoscopie. La qualité globale des éléments de preuve concernant la TB est modérée.</p> <p>Les auteurs ont conclu que des données supplémentaires provenant d'essais cliniques et les registres étaient nécessaires pour « mieux comprendre les mécanismes d'action de thermoplastie bronchique, ainsi que l'effet dans différents phénotypes d'asthme ou chez les patients dont la fonction pulmonaire est plus basse ».</p>
Conclusion générale	<p>Cette revue portant sur les données publiées à 1 an, est de qualité méthodologique moyenne.</p> <p>Pas de listes des études exclues de l'analyse</p> <p>L'effet possible de placebo qui pourrait avoir un impact sur la qualité de vie des patients n'a pas été discutée dans l'article ;</p>	<p>Études incluses de bonne qualité méthodologique avec tout de même des différences significatives notamment au regard du schéma d'étude (deux études avaient pour groupe contrôle le traitement standard (corticostéroïdes inhalés et béta agonistes de longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux) et une étude avait pour groupe contrôle une bronchoscopie placebo ; les caractéristiques des patients (asthmatiques sévère et asthmatiques modéré à sévère), une étude avait inclus des sujets plus symptomatiques.</p>

Annexe 7. Niveau d'évidence et gradation des conclusions utilisées dans les recommandations sélectionnées

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par l'*American Thoracic Society* et l'*European Respiratory Society* (ATS/ERS) de 2014 (47).

Tableau 13. Catégories de recommandations d'après le GRADE *working group*, 2006 (64)

Le système GRADE comporte deux catégories de recommandations : forte et faible

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

Cette classification binaire fournit des indications claires aux patients, aux cliniciens et aux décideurs (Tableau 14).

Tableau 14. Implication de la force d'une recommandation, selon le public considéré d'après le GRADE *working group*, 2006

Public	Recommandation forte	Recommandation faible
Patient	La plupart des personnes dans votre situation choisiraient la conduite à tenir recommandée et seulement une petite proportion ne la choisirait pas*.	La plupart des personnes dans votre situation choisiraient la conduite à tenir recommandée, mais de nombreuses personnes ne la choisiraient pas [†] .
Clinicien	La plupart des patients devraient être traités selon la conduite à tenir recommandée.	Vous devriez reconnaître que différents choix seront appropriés pour des patients différents et que vous devez aider chaque patient à parvenir à une décision de prise en charge cohérente avec ses valeurs et ses préférences.
Décideur	La recommandation peut être adoptée comme une mesure dans la plupart des situations.	Les décisions nécessiteront des débats et une implication de nombreuses parties prenantes.

* : un outil d'aide à la décision n'est pas nécessaire, presque tous les patients informés feraient le même choix ; † : un outil d'aide à la décision pourrait être utile.

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par Société thoracique britannique 2011 (44)

Tableau 15. Niveau de preuve d'après le SIGN 2008

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

Tableau 16. La gradation des recommandations d'après le SIGN 2008

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

Source : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques, HAS 2013 (65)

Tableau 17. Point de bonnes pratiques cliniques d'après le SIGN 2008

□	Meilleure pratique recommandée. Fondée sur l'expérience clinique du groupe de travail
❖	Point d'audit.

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par la stratégie globale de prise en charge et de prévention de l'asthme 2011 (2) et 2014 (63)

Tableau 18. Description du niveau de preuve et des gradations des recommandations selon le système de recommandations de l'ATS (66)

Niveau de preuve	Source de preuve	Définition
A	Essais contrôlés randomisés et méta-analyses. Données scientifiques de bonne qualité	Preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, essais comparatifs randomisés ou méta-analyse qui fournissent un modèle cohérent de résultats dans la population pour laquelle les recommandations sont faites. La catégorie A nécessite un nombre important d'études portant sur un nombre important de participants.
B	Essais contrôlés randomisés et méta-analyses. Données scientifiques de faible qualité	Preuve scientifique établie par des études d'intervention incluant un nombre limité de patients, <i>post hoc</i> ou des analyses en sous-groupes d'essais contrôlés randomisés ou des méta-analyses des essais contrôlés randomisés. La catégorie B se rapporte à quelques essais randomisés existants, de petites tailles, conduits dans une population différente de la population cible pour les recommandations, ou les résultats sont quelque peu contradictoires.
C	Essais non-randomisés, études observationnelles.	Preuve scientifique établie à partir d'études non-contrôlées ou des essais non contrôlés ou des études observationnelles.
D	Consensus d'experts.	Cette catégorie est utilisée dans le cas où la recommandation est jugée utile mais les études cliniques sont insuffisantes pour justifier la classification dans l'une des catégories. Le consensus d'experts est basé sur l'expérience clinique.

Annexe 8. Consultation à distance (questionnaires et réponses)

Questionnaire adressé au conseil national professionnel d'anesthésistes réanimateurs (CNPAR)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (chapitre 2.1.3) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Conditions de réalisation de la technique

1. D'une manière générale, existe-t-il des préconisations anesthésiques spécifiques à la TB ?
notamment sur :
 - a. L'anesthésie locale des voies aériennes supérieures, des cordes vocales et de l'arbre bronchique ? **Non**
2. La sédation des patients ? **Non**, mais si sédation iv il est probablement nécessaire de faire dans un contexte anesthésique idem une échoendoscopie bronchique. La sédation doit être profonde pour limiter le risque de bronchospasme. Dans le texte il est mentionné la dexmédétomidine qui n'a en France qu'une AMM pour la sédation en milieu de réanimation et non pour des actes techniques.
 - b. Les modalités de surveillance (durée, monitoring, personnel dédié....) post-traitement par TB ?
Cela est identique à une fibroscopie bronchique sous AL. Si sédation iv il faut transiter en SSPI et avoir un circuit anesthésique.
3. Quels sont les risques anesthésiques associés à la pratique de TB chez le patient asthmatique sévère par rapport aux autres techniques bronchoscopiques ? **Risque plus élevé de bronchospasme**
4. Votre organisme professionnel a-t-il élaboré des protocoles sur les critères de sélection de la population, les contre-indications ou non-indications, le type d'anesthésie, les modalités de surveillance, les précautions spécifiques. **Non**

Diffusion de la technique

5. À votre connaissance, existe-t-il au sein de votre organisme professionnel des réserves à la diffusion de cette technique bronchoscopique? si oui, quelles sont les raisons avancées ?
Non
6. Existe-t-il des registres des premiers patients traités par TB en France ? **Pas à notre connaissance**

Formation à la technique

7. L'anesthésie associée à la thermoplastie nécessite-t-elle une formation anesthésique spécifique, notamment par rapport à la bronchoscopie ? si oui merci de bien vouloir préciser les modalités de formation ? **Non**
8. La prise en charge des patients asthmatiques sévères constitue-t-elle un module particulier de la formation des anesthésistes ? **Oui**

Autres questions

9. Existe-t-il des points non abordés et / ou remarques complémentaires sur la TB ? **Non**
10. Existe-t-il des études publiées récemment qui ne sont pas citées dans ce rapport provisoire et qui satisfont les critères de sélection mentionnés dans le rapport ? **Non**
11. Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ? **Non**

Questionnaire adressé au Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie (CNPAI)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (chapitre 2.1.3) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Données pratique de diffusion de la technique

Avez-vous connaissance :

1. De l'existence d'un registre des premiers cas traités en France ? Dans le cadre de recherche dans les 2 centres qui réalisent cette technique. De plus, un registre est créé pour les cas traités hors de protocole de recherche, géré par le groupe G2A.
2. Du nombre de patients concernés par le traitement par thermoplastie bronchique (TB)? < 1 % des patients asthmatiques. 25 à Bichat, une dizaine à Marseille, trois à Nantes.
3. Du nombre de centre pratiquant cette technique ? Deux services de Pneumologie : Hôpital Bichat, CHU de Marseille pour l'étude ASMATHERM. D'autres services ont obtenu des financements pour traiter quelques patients (5 à Nantes, à Strasbourg, Lyon, Toulouse).

Critères de sélection des patients

4. Votre organisme professionnel considère-t-il la TB comme étant une alternative à la prise en charge des patients asthmatiques sévères ? si oui quels sont les critères d'éligibilité? Patients adultes atteints d'asthme sévère chez qui la maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement maximal correspondant Palier 5 du GINA, traitement additif ou échec des biothérapies. Dans l'avenir, évaluer les phénotypes de bon répondeur, notamment l'importance du remodelage.

Prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé

5. Quelle est la problématique de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé ? Risques d'exacerbations sévères (Hospitalisations, cures de Corticoïdes oraux), déclin de la fonction respiratoire, impact sur la qualité de vie de l'asthme non contrôlé, comorbidités associées à l'utilisation au long cours des corticoïdes oraux et inhalés à fortes doses (obésité, diabète, ostéoporose, risque cardio vasculaire..), avec un coût important de santé publique.
6. Existe-t-il une stratégie de prise en charge de l'asthme sévère (applicable en soins primaires) et quelle la place de la TB dans ce schéma thérapeutique ? Les recommandations du GINA résument bien la prise en charge de l'adulte, du diagnostic aux traitements, de façon pragmatique. La prise en charge de l'asthme sévère devrait être réservée au centre tertiaire (centres expert) pour une indication personnalisée, après un bilan approfondi, de thérapeutiques ciblées couteuses dont les biothérapies et la thermoplastie.
7. Selon vous, la proportion d'asthme sévère non contrôlé est-elle le reflet d'un traitement inadapté, de l'observance ou le mauvais contrôle des facteurs déclenchant la maladie entre autres ? Selon les cas d'un ou de plusieurs de ces facteurs en association.

8. À votre connaissance, existe-t-il au sein de votre organisme des réserves à la diffusion de la TB ? si oui, quelles sont les raisons avancées dans leurs argumentations ? Il faudrait réserver l'indication de la thermoplastie à des centres experts ayant reçu un agrément pour la prise en charge des asthmes sévères, compte tenu des incertitudes sur le bénéfice à long terme et sur la population de patients bon répondeurs.

Efficacité et sécurité de la TB

9. Savez-vous comment la TB affecte l'histoire naturelle de la maladie ? En diminuant le muscle lisse, en réduisant l'HRB, on réduit les exacerbations aiguës graves et donc potentiellement la progression de la maladie notamment en termes de remodelage. Mais ceci doit être évalué par des études de long terme.
10. Le protocole de traitement incluant la TB : critères d'éligibilité, préparation du patient, modalités de prise en charge et de surveillance post TB est-il clair ? Oui, encore une fois, il doit être réservé encore une fois à des centres experts prenant en charge l'asthme sévère.
11. Avez-vous connaissance d'évènements indésirables observés en pratique autre que ceux décrits dans la littérature ? Non, mais comme dit plus haut l'expérience de ce traitement en France est limitée.

Autres questions

12. Y a-t-il des points non abordés et remarques complémentaires ? si oui lesquels ? Encore une fois, la notion de centre expert à développer dans l'asthme sévère.
13. Existe-t-il des études publiées récemment qui ne sont pas citées dans ce rapport provisoire et qui satisfont les critères de sélection mentionnés dans le rapport ? Oui : *Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma*. Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray MP, Taille C, Chanez P, Aubier M. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1452-4. doi: 10.1164/rccm.201407-1374LE. (Décrit des opacités en verre dépoli dans les territoires non traités, suggérant que l'effet de la chaleur diffuse au-delà de la bronche traitée) - *Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma*. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert P, Beaudoin ÈL, Biardel S, Lampron N, Martel S, Chanez P, Boulet LP, Laviolette M. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Sep 1. (qui suggère que les patients ayant une masse musculaire plus abondante avant traitement sont ceux qui répondraient mieux au traitement). - *Ther Adv Respir Dis*. 2015 Aug 24. *Effectiveness of bronchial thermoplasty in severe asthma in 'real life' patients compared with those recruited to clinical trials in the same centre*. (rapporte une expérience de "vraie vie")
14. Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ? Non

Questionnaire adressé au Collège de médecine générale (CMG)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (chapitre 2.1.3) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Données pratique de diffusion de la technique

Avez-vous connaissance :

1. De l'existence d'un registre des premiers cas traités en France ? **NON**
2. Du nombre de patients concernés par le traitement par thermoplastie bronchique (TB) ? **NON**
3. Du nombre de centre pratiquant cette technique ? **NON**

Critères de sélection des patients

4. Votre organisme professionnel considère-t-il la TB comme étant une alternative à la prise en charge des patients asthmatiques sévères ? si oui quels sont les critères d'éligibilité ? **Nous ne sommes pas en mesure d'apporter une réponse**

Prise en charge du l'asthme sévère non contrôlé

5. Quelle est à la problématique de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé ? **C'est une situation clinique à laquelle nous sommes confrontés parfois même quand le patient se dit compliant (en prévention et en traitement)**
6. Existe-t-il une stratégie de prise en charge de l'asthme sévère (applicable en médecine générale) et quelle la place de la TB dans ce schéma thérapeutique ? **Oui mais la place de la TB n'est pas connue**
7. Selon vous, la proportion d'asthme sévère non contrôlé est-elle le reflet d'un traitement inadapté, de l'observance ou le mauvais contrôle des facteurs déclenchant la maladie entre autres ? **Chacun de ces éléments en proportion variable selon les patients et de l'évolutivité de la maladie.**
8. À votre connaissance, existe-t-il au sein de votre organisme des réserves à la diffusion de la TB ? si oui, quelles sont les raisons avancées dans leurs argumentations ? **L'absence de connaissance du bénéfice / risque d'une technique invasive. L'importance à leurs yeux des marges d'amélioration au travers l'éducation thérapeutique et la PEC pluri-professionnelles et globale du patient**

Efficacité et sécurité de la TB

9. Savez-vous comment la TB affecte l'histoire naturelle de la maladie ? **NON**
10. Le protocole de traitement incluant la TB : critères d'éligibilité, préparation du patient, modalités de prise en charge et de surveillance post TB est –il clair ? **PLUTÔT**
11. Avez-vous connaissance d'évènements indésirables observés en pratique autre que ceux décrits dans la littérature ? **NON**

Autres questions

12. Y a-t-il des points non abordés et remarques complémentaires ? si oui lesquels ? NE SAIT PAS
13. Existe-t-il des études publiées récemment qui ne sont pas citées dans ce rapport provisoire et qui satisfont les critères de sélection mentionnés dans le rapport ? NE SAIT PAS
14. Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ? Rapport Clair. Nécessité de plus d'études (de plus grande taille, de méthodologie plus solide, sur un plus grand nombre de patients) sur l'efficacité et l'innocuité de la TB

Réponses de l'Association Asthme & Allergies - 15/09/2015

Degré d'information sur la thermoplastie bronchique :

1. Quel est le degré d'information des patients concernant l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique ?

D'une manière générale, les patients asthmatiques ne sont pas informés de l'existence de la thermoplastie bronchique dans la mesure où cette technique est encore confidentielle en France et uniquement pratiquée dans 4 centres experts (Paris- Hôpital Bichat, Nantes-Hôpital Laennec, Marseille-Hôpital Nord, Strasbourg-Hôpitaux Civils). Seuls les patients suivis dans ces centres ou adressés à l'un de ces centres par leur pneumologue ont la chance d'être informés et la possibilité de bénéficier de cette technique. Néanmoins, suite à des études parues dans la littérature scientifique internationale, certains media grand public ont repris l'information et l'ont diffusée, par exemple :

- Doctissimo 28/08/2013
- Sciences et Avenir 17/03/2014
- France 5 Allo Docteurs 19/11/2014
- Télématin 11/02/2015
- Paris Match 16/06/2015

Dès 2013, suite à la parution d'articles scientifiques dans la presse médicale Française, l'Association Asthme & Allergies s'est tournée vers les experts et vers la Société Boston Scientifique afin d'obtenir des informations fiables sur cette technique.

Ceci nous permet de répondre régulièrement à des patients qui ont entendu parler de la thermoplastie bronchique et qui souhaitent en savoir plus, voire être orientées pour pouvoir en bénéficier. Nous avons relayé sur notre page Facebook et notre chaîne Youtube une vidéo institutionnelle didactique présentant la technique. Même si les demandes de patients sont régulières, elles restent néanmoins marginales compte tenu de l'absence d'information réelle et organisée autour de cette alternative thérapeutique, du fait de sa mise à disposition très limitée.

2. Quelle est la nature des informations données aux patients en matière d'acte de bronchoscopie en général et sur la thermoplastie bronchique en particulier ?

Nous donnons relativement peu d'informations sur la thermoplastie bronchique, à part le conseil de consulter la vidéo de présentation de la technique. Notre première réponse en effet est de renvoyer le patient vers son pneumologue qui est le seul à même de juger si son patient est éligible à cette technique.

Nous ne disposons pas des éléments remis aux patients participant à l'étude d'évaluation de la technique (fiche de consentement éclairé, description de la technique, etc.)

3. Ces informations vous semblent-elles accessibles et adaptées aux patients ?

Actuellement, cette technique ne fait pas l'objet d'une information généralisée, accessible aux patients. Seuls les centres experts communiquent à ce jour sur cette technique.

Information du patient et recueil de consentement :

4. Lorsque l'indication du traitement par thermoplastie bronchique est posée, l'information donnée au patient sur la technique de traitement vous semble-t-elle claire et adaptée pour permettre une prise de décision et le recueil du consentement ?

Nous n'avons pas eu accès à ces informations.

Expérience :

5. Dans le cadre de la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé, comment la technique de thermoplastie bronchique est-elle perçue par rapport aux thérapeutiques actuellement disponibles ?

Cette technique suscite de nombreux espoirs chez les patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé. En effet, le poids de la maladie est tel que la qualité de vie est fortement impactée dans les cas les plus sévères et le poids thérapeutique est lourd. Les effets secondaires de la corticothérapie orale sont difficiles à supporter et à accepter (ce qui parfois conduit certains patients à une mauvaise observance avec risque de crises aiguës et d'hospitalisation) et la recherche de thérapies alternatives est une préoccupation fréquente.

6. Quelles sont les attentes des patients concernant la thermoplastie bronchique : moins d'exacerbations, amélioration de la qualité de vie, diminution des traitements oraux, inhalés ?

Les attentes des patients sont de retrouver une vie normale, sans hospitalisations, sans crises, sans limitation des activités de la vie quotidienne. Bien entendu, diminuer, voire supprimer la corticothérapie orale est aussi une demande très forte de ces patients.

7. Souhaitez-vous formuler des observations complémentaires sur le sujet de la thermoplastie bronchique ?

En tant qu'Association représentant des patients asthmatiques, nous souhaiterions que la thermoplastie bronchique soit accessible rapidement au plus grand nombre de patients, dès lors qu'ils sont éligibles. En effet, l'asthme sévère non contrôlé est un tel fardeau pour les personnes qui en souffrent qu'il est regrettable qu'elles ne puissent bénéficier d'une technique leur permettant de s'affranchir de traitements lourds et surtout d'hospitalisations régulières. Chez certains patients, la vie est rythmée par les passages aux urgences et par l'angoisse des crises.

Annexe 9. Audition de partie prenante

Guide d'entretien

Principales questions à aborder avec le CNP de pneumologie (CNPP) Fédération française de pneumologie (FFP)

- 1 - Données de pratique et de diffusion de la technique de thermoplastie bronchique (TB)
- 2 - Critères de sélection des patients / indication / contre-indication et non-indication / précautions d'emploi...
- 3 - Conditions de réalisation de la technique et environnement technique (équipement, personnel, locaux) / standardisation de la technique
- 4 - Efficacité et sécurité de la thermoplastie bronchique versus modalités de prise en charge actuelle (sans TB)
- 5 - Perspectives et développement

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition de parties prenantes, Fédération française de pneumologie - Conseil national professionnel de pneumologie, désignée par le Conseil national professionnel (CNP) de pneumologie

Titre : Évaluation de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé

Date : 16 septembre 2015

Participants :

Monsieur le Professeur Michel AUBIER, Hôpital Bichat-Claude Bernard (PARIS)

Monsieur le Professeur Alain DIDIER, Hôpital Larrey (TOULOUSE)

Monsieur le Docteur Philippe LAURENT, Centre Hospitalier François Mitterrand (PAU)

Les axes suivants ont été abordés lors de l'audition :

A. Clarté, lisibilité, cohérence et exhaustivité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS

Les participants ont déclaré que le rapport provisoire leur apparaît constituer un socle de connaissance pertinent, complet et actuel sur la thermoplastie bronchique.

Il a été rappelé que la recherche bibliographique dans le rapport provisoire de la HAS s'arrêtait en juillet 2015 mais, une veille bibliographique est mise en place jusqu'à la phase de validation du rapport. Aucune des personnes auditionnées n'a mentionné l'existence d'une étude clinique non identifiée dans cet argumentaire de travail.

B. Données pratique de diffusion de la technique

Le CNPP a indiqué que la thermoplastie bronchique est une technique en voie de diffusion en Europe. Quatre centres sont opérationnels en Belgique, quelques centres en Allemagne et en Angleterre., En France, deux centres sont d'ores et déjà actifs : l'hôpital Bichat à Paris et l'hôpital Nord de Marseille, de nouveaux centres vont débiter cette technique c'est le cas de Nantes (qui a traité un patient au cours de l'été 2015), Toulouse, Lyon et Grenoble. Ces centres bénéficient des crédits d'innovation pour réaliser cette technique et d'une conjonction de compétences (pneumologues experts dans le traitement de l'asthme et endoscopistes interventionnel en pneumologie), il s'agit notamment de centres hospitaliers universitaires

Selon le CNPP, il n'existerait pas de réticences à la technique de TB au sein de la société savante. La difficulté serait l'organisation du « maillage » sur le territoire et la désignation des centres de « références ». Toutefois les représentants du CNPP considèrent qu'une bonne communication au sein du réseau de soins ainsi constitué pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients et lever d'éventuelles réticences. Par ailleurs, les réticences possibles à la technique de TB seraient liées à l'indisponibilité /l'inaccessibilité de la technique en raison des coûts, les sondes sont à usages uniques, leur coût est de 4000 euros, le générateur coûte 60 000 euros (souvent fourni par le fabricant). Les parties prenantes indiquent que ce générateur pourrait éventuellement être mutualisé avec d'autres systèmes de radiofréquence.

Les parties prenantes considèrent indispensable la mise en œuvre d'un recueil exhaustif de données sur le traitement par thermoplastie.

Le CNPP indique sa volonté de mettre en place ce registre national (comme en Belgique) de recueil continu et exhaustif de données sur le traitement par TB, la participation à la tenue de ce

registre national pourrait constituer un facteur de sélection des centres de réalisation de la technique. Ce registre pourrait s'articuler avec le registre européen piloté par les anglais. Le fabricant du dispositif associé à cette technique (Boston scientifique) serait très favorable à la tenue d'un registre national.

C. Critères d'éligibilité des patients à la technique

La HAS constate que le corpus de la littérature scientifique disponibles sur la technique repose sur trois études contrôlées randomisées (AIR, RISA et AIR 2) et deux méta-analyses de bon niveau de preuve. Le CNPP fait remarquer que la première étude (AIR) avait inclus des patients présentant un asthme modéré ; dans la seconde étude (RISA), les patients étaient un peu plus sévères mais moins que les patients qui sont aujourd'hui traités.

Selon le CNPP, la technologie serait à proposer aux patients souffrant d'un asthme sévère résistant non contrôlé, en impasse thérapeutique et suivi depuis au moins un an dans un centre de traitement. La TB trouve sa place dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'asthme sévère, non contrôlé et en échec thérapeutique, y compris avec les antileucotriènes (pour les patients présentant un phénotype eosinophilique) ou les anti-IgE (pour les patients allergiques). Un des participants a cité l'exemple des centres en Belgique où les patients traités par TB sont neutrophiliques, sévères et non contrôlés par le traitement habituel, il s'agirait ici du cadre de protocole d'essais cliniques.

Les PP ont en outre insisté sur la nécessité de disposer d'un recul d'un an, en raison notamment du caractère saisonnier des exacerbations pour apprécier la gravité de l'asthme, vérifier l'observance au traitement en s'assurant que tout a été mis en œuvre en matière de traitement possible notamment le traitement des comorbidités avant de conclure à l'échec thérapeutique.

La première estimation de la population cible française, réalisée sur la base du rapport de 2006 sur l'asthme en France [malgré un palier de traitement maximal ou presque (palier 4 ou 5 du GINA), 22 % restent totalement non contrôlés, témoignant d'un asthme sévère ne répondant pas assez aux médicaments] soit 50 – 100 000 patients doit être revue drastiquement à la baisse selon le CNPP car les patients pouvant bénéficier de la thermoplastie bronchique sont ceux qui après avoir reçus tous les traitements actuellement disponibles dont les biothérapies restent non contrôlés et ont au moins deux exacerbations sévères nécessitant des corticoïdes oraux. Le CNPP indique que cette technique s'adresserait à environ 300 patients par an (entre 200 et 500). Ainsi, 10 à 15 centres suffiraient à traiter cette population, chaque centre traitant environ 20 à 30 patients par an environ, ce qui semble une activité suffisante.

Selon les représentants du CNPP, les critères de sélection des patients retenus en pratique courante en France sont moins larges que ceux présentés dans la notice d'utilisation de la FDA et du fabricant, il s'agit pour les critères retenus par les deux centres français :

- Critères d'inclusion
 - Être adulte et âgé de 18 à 65 ans
 - Asthme non contrôlé (ACT < 20 ou ACQ7 > 1,5)
 - Les asthmes sévères définis par le nombre d'exacerbations ≥ 3 par an, malgré un traitement optimal
 - Les fortes doses de corticoïdes définies par l'administration de plus de 10mg /j
 - Le score de qualité de vie (Juniper)
 - Les hospitalisations
- Critères d'exclusion
 - Dilatation des bronches
 - Les traitements par anticoagulant
 - Fonction pulmonaire VEMS < 30 % Pred
 - Les coagulopathies

- ▶ Les emphysèmes
- ▶ Le patient ne doit pas avoir présenté d'épisodes infectieux ou d'exacerbations dans les 3 semaines précédentes l'intervention
- Les contre-indications
 - ▶ Les apnées du sommeil sont à considérer pour l'anesthésie mais ne sont pas des CI

D. Efficacité et sécurité de la thermoplastie bronchique

Les participants à l'audition indiquent que l'hétérogénéité des caractéristiques des patients inclus dans les études pourrait expliquer l'effet modeste du traitement observé.

Dans leur pratique courante, les centres français observent un bénéfice clinique qui s'exprime par une amélioration de la qualité de vie et une réduction des exacerbations chez les patients traités par TB. Selon les parties prenantes cette amélioration est assez variable :

- 50 % des patients traités ont une amélioration spectaculaire (reprise d'activité physique, réduction des doses de traitement de fond, diminution des exacerbations) ;
- 20-25 % des patients ont une amélioration modérée ;
- 20 % des patients qui ne répondent pas au traitement.

D'après le CNPP, il semblerait que les patients puissent être améliorés dès la première mais surtout la seconde séance.

Les complications observées dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature ; les exacerbations surviennent rapidement après le geste et n'excèdent généralement pas la journée. Selon les participants 20 % des patients présentent des exacerbations dans la pratique courante. Une des PP signale la survenue d'un cas hémoptysie résolutive mais ayant nécessité une embolisation. Le patient a néanmoins bénéficié d'une séquence thérapeutique complète. Les professionnels interrogés indiquent qu'un recul d'au moins 5 ans serait indispensable pour disposer de recul sur les bénéfices et les effets secondaires mais également poursuivre les recherches sur le mécanisme d'action de la thermoplastie bronchique.

E. Conditions de réalisation de la technique et environnement technique

Les parties prenantes indiquent que la prise en charge par TB doit se faire par une équipe pluri professionnelle dans des « centres de références » combinant à la fois une expertise dans l'asthme (asthologues spécialistes de l'asthme sévère, éducation thérapeutique, évaluation psychologique, plateau d'exploration fonctionnelle) et une expertise d'endoscopie interventionnelle en pneumologie. Par ailleurs le CNPP est favorable en plus de cette double compétence médicale, à la notion d'obligation pour le centre de participer aux recueils de données s'inscrivant ainsi dans une démarche collective de recherche.

Selon les parties prenantes, il est indispensable que ces centres soient implantés dans des établissements qui disposent d'un service de réanimation ou de soins intensifs respiratoires et d'un service d'hospitalisation de pneumologie. Il pourrait donc s'agir de centres de référence (centres hospitaliers ou centres spécialisés). Il a été rappelé qu'il existe 10 à 15 centres d'endoscopie interventionnelle en France. Selon les parties prenantes, le modèle de prise en charge d'asthme sévère reste encore à définir comme par exemple le modèle oncologique « étoile ». Par ailleurs le CNPP rappelle la nécessité de disposer des recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère. Les centres de référence de 3^{ème} recours n'existent pas actuellement et il apparaît nécessaire de structurer l'offre de prise en charge de l'asthme sur le territoire et créer le maillage entre les différents niveaux. Les parties prenantes indiquent que des réflexions sont en cours au sein de la pneumologie pour préciser le parcours de soins des asthmes difficiles. Les représentants des parties prenantes affirment que les pneumologues en particulier leur or-

ganes représentatifs, CNP de pneumologie (FFP) en articulation avec la SPLF, désiraient s'engager dans cette réflexion sur la thermoplastie, afin de proposer une synthèse commune à tous les pneumologues quel que soit leur mode d'exercice.

La prémédication consiste en l'administration de corticoïdes pendant les 3 jours précédant l'intervention. L'acte est réalisé actuellement dans l'après-midi et le patient est hospitalisé la nuit dans le service de pneumologie sous surveillance pour les risques d'exacerbations qui surviennent très fréquemment dans les heures suivant l'intervention.

L'acte est réalisé habituellement sous anesthésie générale et en ventilation spontanée. Le CNPP a rappelé que les premières interventions sous sédation étaient difficiles pour le praticien et le patient compte tenu de la longueur de l'acte (30 à 45 minutes) et de la douleur. Il n'existe pas de protocole anesthésique particulier pour la TB par rapport aux autres gestes d'endoscopie bronchique.

La technique consiste en au moins 30 activations de radiofréquence selon les recommandations, mais d'après les professionnels auditionnés, les patients peuvent dans la pratique recevoir entre 90 à 100 activations par lobe traité. Le traitement se fait toujours sous contrôle de la vue et s'arrête quand toutes les zones ont été traitées.

La sortie du patient se fait habituellement le lendemain matin en l'absence de fièvre ou d'exacerbations, un examen radiologique de contrôle est aussi réalisée (pratique peu courante aujourd'hui). Le patient poursuit ensuite son traitement habituel de l'asthme en plus d'une prise de corticoïdes prophylactique pendant les 2 jours suivant l'intervention. Il n'y a pas d'indication à la prescription d'antibiothérapie. Le patient est revu pour la séance suivante, ou dans l'intervalle s'il y a des exacerbations ou tout autre problème de santé. Le patient est revu à trois mois à la fin de la procédure. Par la suite le patient est suivi dans le centre qui le prend habituellement en charge tous les 6 mois dans le cadre d'un suivi classique de sa maladie. Dans le cadre du protocole de traitement par TB, la réduction de la pression thérapeutique « *step dow* » de médicament contre l'asthme peut être envisagée selon l'évolution clinique

Les PP indiquent que les nouveaux centres prévoient d'appliquer les mêmes modalités de prise en charge que les deux centres qui ont débuté cette pratique en France. Il s'agit des modalités qui viennent d'être décrites : de l'indication aux conditions de réalisation. Ces modalités deviennent donc la pratique standard.

Le traitement complet comprend actuellement 3 séances espacées de 3 semaines. Selon le CNPP, il y aurait eu un cas en Allemagne de second traitement, mais cette option relève de la recherche.

La courbe d'apprentissage de thermoplastie bronchique est « quasi-nulle » pour les endoscopistes interventionnels en pneumologie car selon les représentants du CNPP, il s'agit d'une technique de bronchoscopie qui n'est techniquement pas compliquée ; par contre il s'agit d'un acte minutieux, long et donc un peu fastidieux. La formation à l'utilisation du dispositif de TB est organisée par le fabricant, et consiste en une matinée de pratique sur mannequin, ensuite les trois premiers patients sont réalisés en présence d'un représentant de la firme.

F. Perspectives et développement

Le CNPP rappelle que le mécanisme d'action de la TB reste non élucidé actuellement, pour preuve, les participants rapportent que des radiographies faites sur la patients ayant reçu le traitement avaient montré des images en verre dépoli à distance des zones traités, témoignant de l'irradiation de la radiofréquence à distance de la cible ; toutefois ses images avaient disparues au bout de quelques jours. Il a aussi été indiqué qu'actuellement il n'y a pas d'éléments prédictifs de la réponse au traitement identifiés, notamment sur les phénotypes de répondeur potentiel. Cela fait partie des voies de recherche. De même que la meilleure compréhension du mécanisme d'action

permettrait de définir des critères d'éligibilité des patients, des études de recherche sont en cours sur la quantité de muscle lisse bronchique.

Annexe 10. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle clinique acceptable de l'asthme selon la HAS (15)	12
Tableau 2. Paramètres définissant le contrôle clinique de l'asthme selon le <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA), 2014 (5)	13
Tableau 3. PICO	22
Tableau 4. Principales caractéristiques des études de thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère	39
Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	58
Tableau 6. Grille AGREE II	70
Tableau 7. Données des recommandations identifiées sur la thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère	71
Tableau 8. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies HTA INAHTA	74
Tableau 9. Présentation des travaux des agences d'HTA (<i>Health Technology Assessment</i>) et des sociétés savantes	75
Tableau 10. Présentations des positions des assurances privées (politiques des assurances privées)	78
Tableau 11. Grille AMSTAR	79
Tableau 12. Présentation des résultats des méta-analyses identifiées	81
Tableau 13. Catégories de recommandations d'après le GRADE <i>working group</i> , 2006 (64)	87
Tableau 14. Implication de la force d'une recommandation, selon le public considéré d'après le GRADE <i>working group</i> , 2006	87
Tableau 15. Niveau de preuve d'après le SIGN 2008	88
Tableau 16. La gradation des recommandations d'après le SIGN 2008	88
Tableau 17. Point de bonnes pratiques cliniques d'après le SIGN 2008	88
Tableau 18. Description du niveau de preuve et des gradations des recommandations selon le système de recommandations de l'ATS (66)	89
Figure 1. Les différents paliers de traitement pour les patients de 6-11 ans, les adolescents et les adultes (encadré 3-5 GINA 2014) (5)	14
Figure 2. Insertion du bronchoscope dans les voies aériennes du patient (19)	17
Figure 3. Voies aériennes du patient atteint d'asthme sévère avant et après traitement par thermoplastie bronchique	18

Références

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/cadrage_thermoplastie_bronchique.pdf
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention . Updated. Leuven: GINA; 2011.
3. 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.
<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>
4. Bourdin A, Chanez P, Chiron R, Bousquet J, Demoly P, Godard P. Asthme bronchique. EMC Pneumologie 2006;6-039-A-20.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised. Leuven: GINA; 2014.
6. Delmas MC, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. Rev Mal Respir 2010;27(2):151-9.
7. Chanez P, Boulet LP, Brillet PY, Joos G, Laviolette M, Louis R, *et al.* La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère de l'adulte. Rev Mal Respir 2015;32(2):97-109.
8. Oliveinstein R, Al Jahdali H, Alkhamis N, Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Challenges in the management of severe asthma: role of current and future therapies. Curr Pharm Des 2011;17(7):703-11.
9. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. Clin Exp Allergy 2012;42(5):706-11.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised. Leuven: GINA; 2006.
11. National Asthma Education and Prevention Program, National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report : guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics 2002. Bethesda: NHLBI; 2003.
http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthmafullrpt_archive.pdf
12. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2341-51.
13. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(1):59-99.
14. Didier A, Mailhol C, Têtu L. Asthme sévère : quelles avancées ? Rev Fr Allergol 2010;50(Suppl 2):S29-S32.
15. 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.
16. Magnan A, Colchen A, Cavaillès A, Pipet A. Asthme difficile à contrôler. EMC Pneumologie 2012;9(2):6-039-A-47.
17. Michaud B, Echraghi R, Just J. L'asthme sévère : les différents phénotypes. Rev Fr Allergol 2010;50(3):188-92.
18. Leroyer C, Simonin L, Noel-Savina E, Couturaud F. L'asthme sévère réfractaire : quels traitements disponibles et à venir ? Rev Fr Allergol 2013;53(3):179-84.
19. Boston Scientific. The ALAIR™ bronchial thermoplasty system [En ligne] 2014.
<http://www.bostonscientific.com/en-US/products/bronchial-thermoplasty/alair-system.html>
20. Sheshadri A, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma. Clin Chest Med 2013;34(3):437-44.
21. Gildea TR, Khatri SB, Castro M. Bronchial thermoplasty: a new treatment for severe refractory asthma. Cleve Clin J Med 2011;78(7):477-85.
22. Ng MK, Celermajer DS. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. Heart 2004;90(8):829-30.
23. Aetna. Bronchial thermoplasty. N° 0744 [En ligne]. Aetna: Hartford; 2015.
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0744.html
24. Cigna. Cigna medical coverage policy. Subject : bronchial thermoplasty [En ligne]. Cigna: Bloomfield; 2015.
https://cignaforhpc.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0502_coveragepositioncriteria_bronchial_thermoplasty.pdf
25. Regence Oregon and Utah, Regence Idahoans select countries of Washington. Medical policy manual. Washington: Regence Oregon and Utah; 2014.
26. UnitedHealthcare. Bronchial thermoplasty. Medical policy [En ligne]. UnitedHealthcare: Bloomfield; 2015.
https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/C&S/bronchial_thermoplasty_CS.pdf
27. Humana. Bronchial thermoplasty. Medical Coverage Policy [En ligne] 2015.

http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx

28. BlueCross BlueShield. Bronchial thermoplasty. Washington: BlueCross BlueShield; 2014.
29. Food and Drug Administration, Foreman C. Re: P080032. Alair bronchial thermoplasty system: Alair catheter and Alair RF controller. Filed: December 30, 2008. Amended: January 6, February 4, February 17, June 9, June 11, June 25, October 1, October 9, 2009, December 11, 2009, and December 14, 2009. Procode: OOOY. Silver Spring: FDA; 2010.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf
30. 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):1327-37.
31. 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;176(12):1185-91.
32. 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;181(2):116-24.
33. 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;39(1):10-22.
34. 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009910.
35. 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;11:8.
36. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, *et al.* Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1295-302.
37. 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;111(5):402-7.
38. Pavord ID. 5-Year safety of bronchial thermoplasty demonstrated in patients with severe refractory asthma: Research In Severe Asthma (RISA) Trial. Dans: B19. Emerging insights into asthma genomics, biomarkers and therapeutics: late breaking abstracts. New York: ATS; 2011. p. A6382-A.
http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A6382
39. California Technology Assessment Forum, Tice JA. Bronchial thermoplasty for the treatment of severe asthma. San Francisco: CTAF; 2011.
40. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, *et al.* Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1946-53.
41. 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;127(6):1999-2006.
42. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):965-9.
43. Hayes. Alair bronchial thermoplasty system for treatment of asthma. Lansdale: Hayes; 2012.
44. British Thoracic Society. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66(Suppl 3).
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bronchial thermoplasty for severe asthma. NICE interventional procedure guidance 419. Manchester: NICE; 2012.
46. American College of Chest Physicians. Coverage and payment for bronchial thermoplasty for severe persistent asthma. Glenview: ACCP; 2014.
47. European Respiratory Society, American Thoracic Society, Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
48. Egressy KVL, Fergusson JS. Massive hemoptysis following bronchial thermoplasty. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A4445.
49. Aparnathi M, Aristide G, Liberman R, Baram D, Mathew J. Bilateral upper lobe atelectasis and acute respiratory failure after bronchial thermoplasty. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A4448.
50. Bicknell S, Chaudhuri R, Lee N, Shepherd M, Spears M, Pitman N, *et al.* Effectiveness of bronchial thermoplasty in severe asthma in 'real life' patients compared with those recruited to clinical trials in the same centre. *Thorax* 2015;9(6):267-71.
51. 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;50(2):215-8.
52. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl):S94-138.
53. Doeing DC, Husain AN, Naureckas ET, White SR, Hogarth DK. Bronchial thermoplasty failure in severe persistent asthma: a case report. *J Asthma* 2013;50(7):799-801.
54. Balu A, Ryan D, Niven R. Lung abscess as a complication of bronchial thermoplasty. *J Asthma* 2015;52(7):740-2.

55. Boston Scientific. ALAIR® Bronchial thermoplasty catheter. Model ATS 2-5. Sunnyvale: Boston Scientific Corporation; 2011.
http://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/BT/general/bt_dfu_90655021-01a.pdf
56. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, *et al.* Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty. *J Bronchol* 2007;14(2):115-23.
57. Asthmatx. ALAIR® Bronchial thermoplasty catheter. Model ATS 2-5. Sunnyvale: Asthmatx; 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/AnesthesiologyandRespiratoryTherapyDevicesPanel/UCM187830.pdf>
58. American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. Washington: ASAHQ; 2014.
<http://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resourcess/standards-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia.pdf>
59. Lee JA, Rowen DW, Rose DD. Bronchial thermoplasty: a novel treatment for severe asthma requiring monitored anesthesia care. *AANA J* 2011;79(6):480-3.
60. Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray MP, *et al.* Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(12):1452-4.
61. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert P, Beaudoin EL, Biardel S, *et al.* Effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(11):1612-8.
62. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1):65-70.
63. Global Initiative for Asthma. GINA at-a-glance asthma management reference. Leuven: GINA; 2014.
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
64. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *Evid Based Med* 2006;11(1):2-4.
65. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
66. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, *et al.* An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Janvier 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement médicamenteux optimal, chez le patient âgé de plus de 18 ans
Professionnel(s) concerné(s)	<p>Cf. chapitre 2.4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fédération française de pneumologie - Conseil national professionnel de pneumologie • Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation • Conseil national professionnel d'allergologie et immunologie • Collège de la médecine générale • Association asthme et allergies • Fédération française des associations et amicales de malades, insuffisants ou handicapés respiratoires (FFAAIR)
Demandeur	La Société française de pneumologie de la langue française (SPLF)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<p>Coordination : Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID)</p> <p>Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante, SEAP</p>
Participants	<p>Expertise externe à la HAS :</p> <p>Pr Michel AUBIER, Pr Alain DIDIER, Dr Philippe LAURENT (Fédération française de pneumologie - Conseil national professionnel de pneumologie) (Cf. Chapitre 2.4)</p>
Recherche documentaire	<p>De janvier 2014 - juillet 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1)</p> <p>Réalisée par Mireille CECHIN, documentaliste, avec l'aide de Renée CARDOSO, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef de service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service</p>
Auteurs de l'argumentaire	Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	<p>Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS : 15 décembre 2015)</p> <p>Collège de la HAS : 22 janvier 2016</p>
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, rapport d'évaluation technologique, document d'avis, décision HAS (janvier 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



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