



**HAL**  
open science

## Traitements endoscopiques de la BPCO

T. Egenod, Gaëtan Deslee, B. Degano

► **To cite this version:**

T. Egenod, Gaëtan Deslee, B. Degano. Traitements endoscopiques de la BPCO. Revue des Maladies Respiratoires, 2023, 10.1016/j.rmr.2023.08.003 . hal-04205680

**HAL Id: hal-04205680**

**<https://hal.univ-reims.fr/hal-04205680>**

Submitted on 8 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Page de titre**

**Traitements endoscopiques de la BPCO**

**TITRE COURT** : Traitements endoscopiques de la BPCO

**Bronchoscopic treatments in COPD**

**Auteurs :**

Thomas EGENOD<sup>1</sup>, Gaetan DESLEE<sup>2</sup>, Bruno DEGANO<sup>3</sup>

\* Auteur correspondant : A définir

**Affiliations :**

- 1- Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire Dupuytren, Limoges, France
- 2- Service de pneumologie, Hôpital Maison Blanche, INSERM UMRS-1250, Université Reims Champagne Ardenne, Reims, France
- 3- Service Hospitalo-Universitaire Pneumologie Physiologie, CHU de Grenoble-Alpes, INSERM 1300, Grenoble, France

## Résumé

**Introduction.** La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est associée à des symptômes respiratoires invalidants tels que la dyspnée, les exacerbations fréquentes et la bronchite chronique. Les thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques actuellement disponibles ont une efficacité limitée, justifiant le développement de stratégies interventionnelles notamment endoscopiques.

**État des connaissances.** La réduction volumique de l'emphysème a connu un essor majeur ces dernières années, principalement concernant les valves endobronchiques actuellement utilisées en soins courants après de multiples essais randomisés ayant montré un bénéfice clinique significatif dans une population sélectionnée, notamment en termes d'absence de ventilation collatérale. Les autres techniques endoscopiques de réduction volumique telles que les polymères, la vapeur thermique ou les spirales nécessitent des travaux complémentaires avant de les considérer en soins courants. La dénervation ciblée est une technique qui a démontré dans les phases précoces des études un intérêt en termes de réduction des exacerbations. Les techniques endobronchiques de type cryospray et rhéoplastie sont à un stade très précoce de développement, avec un objectif de réduction des symptômes de bronchite chronique.

**Perspectives.** En dehors des valves endobronchiques qui sont réalisées en soins courants, toutes les autres techniques endoscopiques nécessitent des études complémentaires de manière à déterminer leur balance bénéfice/risque et leur population cible.

**Conclusions.** Les traitements endoscopiques constituent une voie de recherche et d'innovation importante dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de la BPCO. L'inclusion des patients dans des registres et essais cliniques reste primordiale, de manière à déterminer l'intérêt et leur place en soins courants au cours de la BPCO.

Mots-clés : Broncho-pneumopathie chronique obstructive, Emphysème, Bronchite chronique, Bronchoscopie, Interventionnel

**Abstract****Introduction.**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with disabling respiratory symptoms such as dyspnea, frequent exacerbations and chronic bronchitis. Pharmacological and non-pharmacological therapies currently available have limited efficacy, justifying the development of interventional strategies, particularly endoscopic.

**State of the art.**

Endoscopic lung volume reduction has experienced a major boom in recent years, mainly concerning the endobronchial valves currently used in routine care after multiple randomized trials having shown a significant clinical benefit in a selected population, particularly identified by the absence of interlobar ventilation. collateral. Other endoscopic volume reduction techniques such as polymers, thermal vapor or spirals require additional work before considering them in routine care. Targeted denervation is a technique that has demonstrated an interest in terms of reducing exacerbations in the early phases of studies. Endobronchial techniques such as cryospray and rheoplasty are at a very early stage of development, with the objective of reducing the symptoms of chronic bronchitis.

**Outlook.**

Apart from endobronchial valves, which are performed as routine care, all other endoscopic techniques require additional studies to determine their benefit/risk balance and the population who will benefit the best most from these treatments.

**Conclusions.**

Endoscopic treatments constitute an important avenue of research and innovation in the context of the therapeutic management of COPD. The inclusion of patients in registries and clinical

trials remains essential, in order to determine the interest and their place in routine care during COPD.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Emphysema, Chronic bronchitis, Bronchoscopy, Interventional

## **1 INTRODUCTION**

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie fréquente dont les thérapeutiques actuellement disponibles restent d'efficacité limitée. Le dépistage de la BPCO est peu développé en population générale, aboutissant à des diagnostics souvent posés à des stades évolués. La stratégie thérapeutique actuelle s'appuie sur le sevrage tabagique, l'activité physique, la réadaptation respiratoire, la prise en charge nutritionnelle, les traitements pharmacologiques inhalés, les macrolides en stratégie d'exception en cas d'exacerbation fréquente persistante et la prise en charge des comorbidités notamment cardio-vasculaires [1,2]. Cette stratégie globale n'est pas toujours réalisée de façon optimale, notamment en raison de la sous-utilisation de la réadaptation respiratoire. De plus, malgré une prise en charge optimale, de nombreux patients restent symptomatiques, notamment en termes de dyspnée, d'exacerbations fréquentes et de bronchite chronique, justifiant de poursuivre les efforts de recherche et d'innovation.

La bronchoscopie interventionnelle a connu un essor majeur ces dernières années dans le domaine de la BPCO, notamment avec des techniques de réduction volumique de l'emphysème visant à améliorer la dyspnée et la capacité d'exercice, la dénervation ciblée dont l'objectif est de réduire les exacerbations et, à des stades plus précoces de développement, des techniques centrées sur la réduction des symptômes de bronchite chronique.

L'objectif de cet article de synthèse est de présenter l'état des lieux des connaissances en 2023 concernant les techniques de bronchoscopie interventionnelle développées dans la BPCO.

## **2 REDUCTION VOLUMIQUE PAR VOIE ENDOBRONCHIQUE DANS L'EMPHYSEME**

Jusqu'à récemment, les bronchodilatateurs et la chirurgie de réduction de volume pulmonaire étaient les deux seules options thérapeutiques disponibles pour traiter la distension pulmonaire

dans l'emphysème. Les bronchodilatateurs sont globalement peu efficaces mais présentent l'avantage d'être associés à un faible taux de complications [3]. La chirurgie de réduction de volume consiste, lors d'une sternotomie ou d'une vidéothoracoscopie, à réséquer de manière uni ou bilatérale les zones de parenchyme pulmonaire où la destruction par l'emphysème est la plus importante. Il a été prouvé sur une large population que certains patients hypersélectionnés (emphysème hétérogène prédominant dans les lobes supérieurs associé à une faible performance à l'exercice en fin de réhabilitation) tiraient bénéfice de cette stratégie thérapeutique mais au prix d'une morbidité initiale importante, ce qui a été confirmé dans une méta-analyse publiée en 2016 [4]. Cette analyse regroupe de multiples essais dont certains datent d'il y a 20 ans. Une analyse plus attentive des études les plus récentes montre qu'avec l'avènement de nouvelles voies d'abord moins invasives, le développement de protocoles d'anesthésie innovants et l'optimisation des critères de sélection des meilleurs candidats à la chirurgie, la réduction de volume chirurgicale est une technique dorénavant sûre et efficace [5]. C'est dans ce contexte que s'est développée la réduction de volume par voie endoscopique avec de multiples techniques déjà évaluées au travers d'essais cliniques. Certaines comme le by-pass ou les spirales sont abandonnées. D'autres sont en cours de développement (valve Spiration®, Aeriseal®) ou d'ores et déjà inscrites dans les recommandations internationales du groupe GOLD 2022 [6] comme la valve ZEPHYR® (Grade A) ou la vapeur (Grade B).

## **2.1 Réduction de volume par modification du flux ventilatoire**

### *2.1.1 La valve ZEPHYR®*

Les valves endobronchiques ZEPHYR® (Figure 1-A) sont des dispositifs conçus pour réguler le flux d'air et ainsi améliorer la fonction pulmonaire chez des patients souffrant d'emphysème sévère. Pour chaque cycle respiratoire, la quantité d'air dans le segment pulmonaire cible est réduite (phénomènes dits de pneumoréduction).



Alors que les résultats initiaux décevants observés dans l'essai randomisé VENT [7] avaient conduit à un refus d'approbation de l'US Food And Drug Administration (FDA), un sous-groupe de patients répondeurs caractérisés par une absence de ventilation collatérale interlobaire (122 patients sur les 492 inclus) a été secondairement individualisé. Depuis, la recherche d'une scissure complète, synonyme d'éligibilité à la technique, constitue une étape obligatoire avant toute réduction de volume par valve ZEPHYR® (LVRV pour Lung Volume Reduction with Valves). Cette recherche de scissure complète peut être réalisée dans un premier temps de manière non invasive par analyse de la tomodensitométrie thoracique sur la plateforme en ligne StratX®. Le médecin transfère de façon anonymisée un fichier en format DICOM comprenant l'ensemble du parenchyme pulmonaire analysé en coupes millimétriques. Le service StratX® utilise alors des algorithmes validés scientifiquement dont la précision est estimée à 90% [8]. En soixante-douze heures, le médecin reçoit par mail un rapport d'analyse qui permet (i) de calculer le pourcentage d'emphysème dans chaque lobe (deux mesures définies selon que le calcul se base sur une zone de parenchyme de densité inférieure à 910 ou 950 Unités Hounsfield ou UH) ainsi que le volume inspiratoire de chaque lobe (en millilitres) et (ii) d'évaluer l'intégrité des scissures. Pour les scissures, le rapport du logiciel donne trois types de réponses : la scissure est « poreuse » lorsque le score de complétude est inférieur à 80%, « douteuse » lorsque ce score se situe entre 80 et 95% et « complète » lorsque ce score est supérieur à 95%.

Si la scissure est considérée comme complète ou poreuse sur l'analyse StratX®, il convient de réaliser une épreuve dite de Chartis® (Figure 2) [9].

Les résultats de multiples essais contrôlés randomisés menés depuis l'utilisation des stratégies StratX et Chartis pour sélectionner les patients éligibles [10–14] et résumés dans le Tableau 1 se sont avérés très encourageants (amélioration significative des paramètres fonctionnels respiratoires, de la qualité de vie et des capacités à l'effort) avec un profil de tolérance beaucoup

plus favorable que la chirurgie. Les patients y étaient randomisés en 2 groupes : un groupe contrôle traité de façon optimale selon les recommandations en vigueur et un groupe expérimental qui en plus de ce traitement bénéficiait d'une LVRV. Les patients devaient être sevrés de leur tabagisme, ne devaient pas avoir de phénotype exacerbateur (défini par la présence de plus de deux exacerbations dans l'année écoulée ou une ayant justifié une hospitalisation), souffrir d'une BPCO sévère (stade III ou IV de la classification GOLD) avec distension de repos (capacité pulmonaire totale [CPT] > 100% de la théorique et volume résiduel [VR] > 150 ou 200% de la théorique selon les études), et surtout ne devaient pas avoir de ventilation collatérale interlobaire. Une méta-analyse récente a réuni l'ensemble de ces résultats et permis de montrer que dans cette population, la différence moyenne constatée entre le bras expérimental et le bras contrôle était de 17 % pour le VEMS et 530 millilitres (ml) pour le VR. La différence était en moyenne de 40 m pour la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6M) et de 8.5 points au questionnaire de Saint George (QRSG). Ces données extrêmement robustes, confirmées dans le suivi à long terme des patients traités [15], ont conduit la CNEDIMS à considérer l'amélioration du service médical rendu de niveau 3 (ce qui n'est le cas que pour moins de 2% des dossiers présentés) et permis l'obtention du remboursement par la Haute Autorité de Santé en mars 2020 dans le traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade 3 du GOLD) ou très sévère (BPCO de stade 4), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR > 175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score  $\geq 2$  au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidité sévère et/ou instabilité clinique (BPCO du groupe D du GOLD), ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal. A l'heure actuelle, il s'agit de la seule technique de réduction de volume endoscopique dans cette situation en France.

La LVRV présente de nombreux avantages par rapport à la réduction de volume chirurgicale (morbimortalité moindre, possibilité de retirer les valves) [16]. Néanmoins, il existe comme pour chaque traitement un certain nombre de complications, la plus fréquente étant le pneumothorax dont la fréquence est évaluée dans une méta analyse récente [17] à 26% des cas (79 pneumothorax pour 293 malades traités) contre 11% après chirurgie. En d'autres termes, les patients implantés ont 6,3 fois plus de risque de présenter un pneumothorax que les patients opérés. La physiopathologie de ces pneumothorax iatrogènes est incertaine [18] mais fait l'objet de plusieurs hypothèses (fistule bronchopleurale du lobe ipsilatéral, pneumothorax ex vacuo). Ils surviennent dans 75% des cas dans les 3 premiers jours suivant l'intervention [10], peuvent être à haut risque chez les malades les plus sévères [19] et font l'objet d'une prise en charge bien codifiée [18]. Ils peuvent parfois se résorber spontanément (ce qui justifie l'attitude non interventionniste en l'absence de symptôme) mais nécessitent généralement la mise en place d'un drain thoracique qui peut être problématique chez les patients emphysémateux. Dans 25% des cas (20 malades sur 79 cas recensés), ce drainage ne suffit pas et il faut pratiquer l'ablation temporaire ou permanente d'une ou plusieurs valves [17]. Récemment, le centre hospitalier universitaire de Limoges a proposé d'implanter les valves en deux temps. Les résultats d'études mono puis multicentriques semblent montrer que l'incidence de pneumothorax secondaire à une LVRV diminuerait à environ 10% sans augmenter le risque de survenue d'autres complications et sans altérer l'efficacité du traitement [20,21]. Au jour d'aujourd'hui, aucun essai randomisé comparant la LVRV en 2 temps au standard de traitement n'a été mené.

### 2.1.2 La valve SPIRATION®

La valve SPIRATION® (Figure 1-B) a aussi pour objectif de vidanger un lobe distendu et peu fonctionnel. L'air ne circule là aussi que dans un sens mais dans ce cas précis, va circuler autour du système et non au sein d'un bec central. Ce système a été évalué dans 4 essais randomisés

réunis dans une méta analyse récente [22]. Globalement, les résultats sont hétérogènes et peuvent laisser l'impression que les résultats sont plus décevants qu'avec la valve ZEPHYR. Il convient cependant d'être prudent car l'évaluation de la ventilation collatérale n'était demandée que dans deux essais [23,24]. Les résultats y étaient meilleurs avec un gain médian de VEMS évalué à 120 mL, similaire à ce qui était retrouvé dans la méta-analyse évaluant la LVRV. Par ailleurs, cette analyse n'était probablement pas optimale car elle ne se faisait que par analyse visuelle du scanner thoracique et donc sans Chartis®.

## **2.2 Rétraction du parenchyme pulmonaire**

L'ensemble des traitements évoqués dans ce chapitre sont caractérisés par leur caractère irréversible et leur fonctionnement indépendant de la ventilation collatérale interlobaire.

### *2.2.1 Le polymère*

Le polymère Aeriseal® (Figure 1-C) est une solution sclérosante conçue pour rétracter le parenchyme pulmonaire en bloquant la ventilation collatérale du segment traité avec les segments adjacents. L'étude ASPIRE [25] est jusqu'à présent le seul essai randomisé contrôlé à caractère multicentrique comparant le traitement par Aeriseal® au traitement médical optimal seul. L'étude a été terminée prématurément et les données n'étaient disponibles que pour 34 patients dans le groupe de traitement et 23 dans le groupe témoin. A 3 mois, le gain obtenu dans le bras expérimental était significatif (+ 11 % de VEMS, -11 points et pour le QRSQ et - 1.0 points sur le score de dyspnée mMRC) et persistait à 6 mois. Malheureusement, l'essai a été arrêté prématurément car deux patients sont décédés dans le groupe expérimental : le premier en raison d'une réaction inflammatoire catastrophique sur les segments traités et le second d'un syndrome coronarien aigu plusieurs semaines après la procédure. Ces événements indésirables ont pu être favorisés par des erreurs d'appréciation dans la dilution du produit et la stratégie de

traitement adoptée (traitement des deux poumons lors d'une seule et même procédure). Après plusieurs années à l'arrêt, des modifications ont été apportées dans la formule injectée ce qui semble améliorer la tolérance du produit et a permis un regain d'intérêt pour cette technique de pneumoréduction. Une équipe australienne a montré qu'instiller du polymère dans les segments communicant avec la scissure chez les malades présentant une ventilation collatérale interlobaire pouvait permettre de corriger cette anomalie anatomique et de les rendre éligibles à une LVRV [26]. Cette stratégie innovante est actuellement évaluée dans un essai clinique (CONVERT) et il n'est pas impossible que dans les suites, les propriétés pneumoréductrices de ce polymère soient évalué dans le cadre d'un essai clinique.

### 2.2.2 *La vapeur*

L'énergie thermique provenant de vapeur d'eau provoque une fibrose permanente et une atelectasie, entraînant une réduction du volume (Figure 1-D). L'essai STEP-UP est un essai multicentrique comparant chez les malades présentant un emphysème hétérogène l'utilisation de ce traitement dans les deux lobes supérieurs aux standards de traitement de la BPCO. À 6 mois [27], les différences en termes de VEMS (131 mL), de TM6M (30 m) et de QRSQ (-9.7 pts) étaient significativement en faveur du groupe expérimental mais au prix d'une augmentation de l'incidence des exacerbations de BPCO (24% dans le groupe expérimental contre 4% dans le groupe contrôle) et des épisodes de pneumonie (18% dans le groupe expérimental contre 8% dans le groupe contrôle). Un décès est survenu à la suite d'une insuffisance respiratoire aiguë dans le groupe expérimental suite à une exacerbation de BPCO. Ces résultats prometteurs ont été confortés à 12 mois [28] et cette technique semble être amenée rapidement à devenir une option de traitement des lobes supérieurs chez les patients souffrant d'emphysème hétérogène. Elle présente deux éléments différenciant de la valve ZEPHYR® : l'efficacité indépendante de la présence ou non d'une ventilation collatérale interlobaire et la

possibilité de ne cibler que les segments les plus atteints du poumon tout en préservant les segments adjacents. A ce jour, le traitement n'est pas disponible en soin courant mais une demande d'accès via le forfait innovation de la HAS vient d'être acceptée en France.

### 2.2.3 *Les spirales*

Les spirales en nitinol (ou coils) de réduction volumique RePneu® (figure 1-E) ont été conçues pour rétracter les zones du parenchyme pulmonaire les plus atteintes et restaurer l'élasticité du poumon, diminuant le collapsus expiratoire et donc les phénomènes d'hyperinflation. Là encore, le traitement est bilatéral. Les premiers résultats réunis dans une analyse récente montrent une amélioration significative sur les phénomènes de distension thoracique et les capacités à l'effort avec un profil de sécurité satisfaisant [29]. Le développement de cette technique est cependant freiné par un coût élevé et par un manque de visibilité sur l'identification des patients répondeurs. Ceci s'exprime dans cette méta-analyse par un bénéfice obtenu pas toujours cliniquement significatif (gain moyen de VEMS évalué à 80 mL (soit 7%, alors que le seuil de pertinence clinique se situe à 12%) et inhomogène notamment pour la distance parcourue au TM6M où le gain estimé moyen est certes retrouvé à 44 mètres mais avec des variations importantes des extrêmes (+/- 70 mètres). Bien qu'il n'y ait pas d'étude comparative et pas de donnée pour les spirales chez les malades sans ventilation collatérale interlobaire, ce gain paraît inférieur à ce que l'on constate après LVRV chez des malades sans ventilation collatérale interlobaire. Actuellement, ces spirales ne sont plus produites telles qu'elles mais une nouvelle génération de coils est en cours de développement.

En conclusion, avec le développement de l'ensemble de ces techniques de pneumoréduction qui paraissent complémentaires, des algorithmes de prise en charge semblent se dessiner (figure

3). L'identification du profil patient le plus à même de bénéficier d'une technique plutôt qu'une autre reste cependant à perfectionner.

### **3 DENERVATION CIBLEE**

On considère qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert pour les patients atteints de BPCO qui sont en stade GOLD E malgré une prise en charge optimale [1,2]. C'est dans cette indication qu'est envisagé le positionnement de la dénervation pulmonaire.

#### **3.1 Le rationnel de la dénervation pulmonaire dans la BPCO**

L'innervation pulmonaire normale est quasi exclusivement parasympathique : son activation provoque par conséquent une contraction du muscle lisse bronchique ainsi qu'une stimulation de la production de mucus et de substances pro-inflammatoires (Figure 4-A). Il existe dans les poumons une innervation afférente (qui part des poumons et « informe » le système nerveux central) et une innervation efférente (qui renvoie des informations en direction des poumons), toutes ces informations étant intégrées au niveau central (Figure 4-B). L'innervation pulmonaire normale participe à la protection des poumons contre les agressions : son activation (directement par la voie efférente ou par la boucle réflexe faisant intervenir les voies afférentes et efférentes) provoque une bronchoconstriction, une toux, une production de mucus et la production pulmonaire de médiateurs pro-inflammatoires, ces adaptations contribuant à éliminer les agents (gaz, particules ou agents infectieux) qui auraient pénétré dans les poumons.

Dans la BPCO, on considère que l'activation du système parasympathique pulmonaire est trop importante en permanence et que ses effets sont alors plutôt délétères. C'est probablement une des raisons pour lesquelles les médicaments anticholinergiques, qui ont à la fois des propriétés

bronchodilatatrices et anti-inflammatoires [30], sont des effets bénéfiques plus marqués que les  $\beta$ 2-agonistes dans la BPCO en termes de diminution des exacerbations [31,32].

Des tentatives de dénervation pulmonaire ont été rapportées dans la BPCO il y a plusieurs décennies. Les procédures avaient concerné des patients à un stade très avancé de leur maladie et les effets observés avaient été positifs. Il s'agissait toutefois de procédures chirurgicales dont les effets bénéfiques observés avaient été tempérés par une mortalité post-opératoire pour le moins décourageante [33].

## **3.2 La dénervation pulmonaire par voie endoscopique dans la BPCO**

### *3.2.1 La procédure*

La dénervation ciblée du poumon est une procédure minimalement invasive réalisée par voie endoscopique. Il s'agit d'une procédure bilatérale effectuée à la hauteur des bronches souches au moyen d'un cathéter disposant d'un ballonnet et d'une électrode de radiofréquence (Figure 5). Pendant la procédure, le ballonnet du cathéter, dans lequel circule un liquide froid, est soigneusement appliqué contre la paroi bronchique. En faisant ainsi, un compromis entre l'énergie administrée par la radiofréquence et l'intensité du refroidissement permet de « cibler » les nerfs pulmonaires qui cheminent autour des bronches souches tout en minimisant les effets sur le reste de la paroi bronchique. Pendant la procédure, il est également indispensable de tout mettre en œuvre pour éviter une dénervation œsogastrique intempestive, laquelle entraîne, lorsqu'elle survient, une gastroparésie certes le plus souvent réversible en quelques mois mais néanmoins particulièrement invalidante. Pour limiter le risque de dénervation œsogastrique, on met en place pendant la procédure un ballon œsophagien rempli de baryte : ceci permet de



repérer l'œsophage et, sous contrôle scopique, de placer la sonde de radiofréquence à distance de celui-ci. Désormais, il est également possible de faire circuler dans le ballon œsophagien un liquide froid permettant de réduire encore le risque de dénervation œsogastrique accidentelle.

La dénervation est effectuée en une seule séance sous anesthésie générale, avec une durée médiane de 74 minutes [34].

### *3.2.2 Développement préclinique et premières études*

Des études précliniques ont été menées sur de gros animaux, essentiellement des brebis [35]. Une analyse immunohistochimique a montré après dénervation une diminution de l'expression des neurofilaments non seulement en regard de l'endroit où a été administrée la radiofréquence mais également en aval de celui-ci. Une autre étude a montré à la fois la persistance de la dénervation deux ans après la procédure et, à part l'involution des nerfs pulmonaires, une absence de modification histologique des poumons chez les animaux traités [36].

Chez l'Homme, toutes les études ont été menées chez des patients atteints de BPCO. Les premières études (IPS-1, IPS-2 et AIRFLOW-1) ont permis de déterminer la dose de radiofréquence à administrer et de s'assurer de la sécurité de la technique (Tableau 2) [37–39]. L'étude AIRFLOW-2 a pour sa part permis de montrer que pendant la durée d'observation (6 mois et demi) les patients ayant reçu la dénervation présentaient moins d'évènements respiratoires que des patients témoins (32% vs. 71% ;  $p=0,0008$ ) [34]. Une analyse post hoc des données a également montré que le groupe traité par dénervation pulmonaire présentait moins d'exacerbations sévères (12% vs. 22% ;  $p = 0,04$ ) pendant cette durée d'observation (Figure 6). Dans un suivi « en ouvert », il a été rapporté que ces bénéfices en termes de prévention des exacerbations se maintenaient sur le long terme, 2 ans après la procédure [40].

### *3.2.3 L'étude AIRFLOW-3*

L'essai « pivot » de phase 3 (AIRFLOW-3) est une étude contrôlée, randomisée en double aveugle qui a débuté en 2019 et vise à vérifier l'hypothèse d'une diminution des exacerbations de BPCO après dénervation pulmonaire [41]. Les critères d'inclusion et de non-inclusion dans l'étude sont indiqués dans le Tableau 3. Le critère principal de jugement est le délai entre la randomisation et la survenue de la première exacerbation modérée ou sévère. Les critères secondaires concernent la qualité de vie, la sécurité (recueil des événements indésirables) et des mesures de fonction de repos et d'exercice.

En France, un financement par le Forfait Innovation a été obtenu pour AIRFLOW-3.

#### **4 TRAITEMENTS ENDOBRONCHIQUES EN DEVELOPPEMENT DANS LA BRONCHITE CHRONIQUE**

La bronchite chronique, définie habituellement par la présence d'une toux et expectoration pendant plus de trois mois au cours de deux années [42], est associée à une augmentation de la dyspnée et de la fréquence des exacerbations, une accélération du déclin de la fonction respiratoire et à une altération de la qualité de vie au cours de la BPCO [43–47]. Sur le plan physiopathologique, la bronchite chronique se caractérise par une inflammation au niveau des voies aériennes, une hypersécrétion de mucus avec hyperplasie des cellules sécrétoires et une altération de la fonction muco-ciliaire [48–51]. Les principaux traitements actuellement utilisés dans la bronchite chronique sont le sevrage tabagique et la kinésithérapie respiratoire. Les traitements pharmacologiques incluant les anticholinergiques et béta-2 agonistes inhalés ont une activité le plus souvent incomplète sur la bronchite chronique, justifiant le développement de traitements innovants [52].

Il n'y a actuellement aucune thérapeutique bronchoscopique validée dans le cadre de la bronchite chronique. Outre la dénervation ciblée décrite précédemment, deux techniques

bronchoscopiques sont en cours de développement : le système cryospray RejuvenAir (CSA Medical, Lexington, MA, USA) et la rhéoplastie bronchique RheOx (Gala Therapeutics, San Carlos, CA, USA) [53].

#### **4.1 Cryospray RejuvenAir**

Le système RejuvenAir délivre par cryospray de l'azote liquide à la température de -196°C. La dose délivrée au niveau bronchique est contrôlée par un thermocouple au niveau du cathéter introduit au niveau trachéo-bronchique au moyen d'un bronchoscope. Chaque bronche reçoit une dose standardisée d'azote, au moyen du cryospray délivrant une cryoablation de 100 mm de diamètre sur une profondeur de 0,1 à 0,5 mm. La procédure est réalisée en trois procédures distinctes, traitant successivement le lobe inférieur droit, le lobe inférieur gauche, puis les lobes supérieurs et la trachée), sous anesthésie générale avec une durée de procédure d'environ 30 minutes et un intervalle de 45 jours entre les procédures [54].

Deux études de sécurité ont été menées chez 21 et 16 patients devant être traités par lobectomie ou pneumonectomie et recevant au préalable dans les jours ou semaines précédents un traitement par cryospray par voie bronchoscopique, décrivant dans les deux études une sécurité satisfaisante [55,56]. Une étude prospective non randomisée de sécurité et faisabilité a été menée chez 35 patients atteints de bronchite chronique, avec 34 patients recevant les trois procédures prévues [54]. A trois mois, il était noté une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le questionnaire de St George (moyenne de 6,4 points) et du score CAT (moyenne de 3,8 points), ainsi que du questionnaire de toux de Leicester (moyenne de 21,6 points) et l'absence d'effet sur la fonction respiratoire (VEMS) et la capacité à l'exercice évaluée par le test de marche de 6 minutes. A douze mois, les améliorations cliniques significatives sur la qualité de vie et la toux n'étaient plus retrouvées. A noter l'absence d'effets indésirables graves en rapport avec le dispositif ou la procédure notées au cours de cette étude.

Deux études sont en cours de recrutement comprenant : 1) une étude de phase 3 randomisée contre procédure sham prévoyant d'inclure 330 patients avec un critère principal de jugement basé sur la qualité de vie à 12 mois mesurée par le questionnaire de St George (NCT03893370) et 2) une étude randomisée évaluant le mécanisme d'action prévoyant d'inclure 32 patients avec un critère de jugement principal basé sur la densité des cellules sécrétoires (NCT03892694).

#### **4.2 Rhéoplastie bronchique RheOx**

La rhéoplastie bronchique Rheox délivre via un cathéter placé via un bronchoscope une énergie électrique à haute fréquence au niveau de l'épithélium bronchique et du tissu sous-muqueux, ciblant notamment les cellules sécrétoires. Le traitement est réalisé en deux procédures distinctes, traitant alternativement chaque poumon au niveau des bronches de deuxième et troisième génération, avec une durée de procédure d'environ 30 minutes sous anesthésie générale.

Deux études prospectives non randomisées analysées de façon combinée ont inclus 30 patients atteints de bronchite chronique [57]. Les évaluations réalisées à 3, 6, 9 et 12 mois montraient une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le questionnaire de St George (moyenne de 16,9 points à 3 mois et 15,2 points à 12 mois) et du score CAT (moyenne de 8,8 points à 3 mois et 7 points à 12 mois), sans modification de la fonction respiratoire. Une réduction à 3 mois de 39% de la densité des cellules caliciformes était notée. Concernant la sécurité, quatre effets indésirables graves liés à la procédure étaient rapportés au cours des 3 premiers mois incluant deux exacerbations de BPCO, une pneumonie et une plaie muqueuse.

Deux études de faisabilité sont actuellement en cours prévoyant d'inclure 30 patients aux USA (NCT03631472) et 24 patients au Canada (NCT03385616) avec un critère principal basé sur la fréquence des effets indésirables graves.

## 5 CONCLUSION

Parmi les techniques de traitement endoscopique de la BPCO, la réduction volumique de l'emphysème par valves endobronchiques est le seul traitement disponible en soins courants en France. Toutes les autres techniques endoscopiques de réduction volumique de l'emphysème, de dénervation ciblée ou de traitements spécifiques sur la composante bronchite chronique nécessitent des études complémentaires afin de déterminer leur balance bénéfice/risque et leur population cible. Les traitements endoscopiques constituent une voie de recherche et d'innovation importante dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de la BPCO. L'inclusion des patients dans des registres et essais cliniques reste primordiale, de manière à déterminer l'intérêt et leur place en soins courants au cours de la BPCO.

## LIENS D'INTERET

TE rapporte des liens d'intérêt suivants : PULMONX, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi, GSK, Novartis

GD rapporte des liens d'intérêt suivants : PneumRx, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi, GSK, Novartis

BD rapporte des liens d'intérêt suivants : Novartis, AstraZeneca, Nuvaira, Boehringer Ingelheim, Menarini, PneumRx, Chiesi, Agir@dom

## 6 BIBLIOGRAPHIE

[1] Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques da Silva V, Martin C, Thibault de Menonville C, et al. [Pharmacological treatment optimisation in patients with stale COPD. Position of the French-language Respiratory Society. 2021 Update]. *Rev Mal Respir* 2021;38:539–61. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.070>.

[2] Zysman M, Baptista BR, Soumagne T, da Silva VM, Martin C, de Menonville CT, et al. Position paper of the French Society of Respiratory Diseases regarding pharmacological treatment optimization for stable COPD in 2021. *Respir Med Res* 2022;81:100889. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100889>.

- [3] Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3163–77. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92840>.
- [4] van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001001.pub3>.
- [5] Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, Jellen PA, Whippo BA, Chiuzan C, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016;151:717-724.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.095>.
- [6] GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report n.d.
- [7] Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900928>.
- [8] Fiorelli A, Santini M, Shah P. When can computed tomography-fissure analysis replace Chartis collateral ventilation assessment in the prediction of patients with emphysema who might benefit from endobronchial valve therapy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26:313–8. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx272>.
- [9] Klooster K, Koster TD, Ruwwe-Glösenkamp C, Theilig D, Doellinger F, Saccomanno J, et al. An Integrative Approach of the Fissure Completeness Score and Chartis Assessment in Endobronchial Valve Treatment for Emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1325–34. <https://doi.org/10.2147/COPD.S242210>.
- [10] Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC>.
- [11] Kemp SV, Slebos D-J, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1535–43. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1327OC>.
- [12] Valipour A, Slebos D-J, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1073–82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1383OC>.
- [13] Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507807>.
- [14] Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and without interlobar collateral ventilation: open label treatment following the BeLieVeR-HIFi study. *Thorax* 2017;72:277–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208865>.
- [15] Fiorelli A, Santoriello C, De Felice A, Ferrigno F, Carlucci A, De Ruberto E, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for heterogeneous emphysema: long-term results. *J Vis Surg* 2017;3:170. <https://doi.org/10.21037/jovs.2017.10.04>.
- [16] Roodenburg SA, Klooster K, Hartman JE, Koster TD, van Dijk M, Slebos D-J. Revision Bronchoscopy After Endobronchial Valve Treatment for Emphysema: Indications, Findings and Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1127–36.

<https://doi.org/10.2147/COPD.S302662>.

[17] Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, Folch E, Kheir F, Majid A, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 2019;98:268–78.

<https://doi.org/10.1159/000499508>.

[18] Valipour A, Slebos D-J, de Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema--potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513–21. <https://doi.org/10.1159/000360642>.

[19] Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, Aigner C, Welter S, Zarogoulidis P, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV1 Patients. *Respiration* 2016;92:414–9. <https://doi.org/10.1159/000452629>.

[20] Egenod T, Guibert N, Ammar Y, Kessler R, Toubanc B, Favrolt N, et al. Endobronchial valves: 1st Multicenter retrospective study on the 2-step approach. *Respir Med Res* 2022;83:100957. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100957>.

[21] Egenod T, Tricard J, Fumat R, Simonneau Y, Favard F, Guillot M-S, et al. Two-Stage Bronchoscopic Endobronchial Valve Treatment Can Lead to Progressive Lung Volume Reduction and May Decrease Pneumothorax Risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1957–65. <https://doi.org/10.2147/COPD.S307829>.

[22] Majid A, Labarca G, Uribe JP, Kheir F, Pacheco C, Folch E, et al. Efficacy of the Spiration Valve System in Patients with Severe Heterogeneous Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 2020;99:62–72. <https://doi.org/10.1159/000504183>.

[23] Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration® Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration* 2019;97:416–27. <https://doi.org/10.1159/000494327>.

[24] Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1354–62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0383OC>.

[25] Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* 2011;82:36–45. <https://doi.org/10.1159/000322649>.

[26] Ing A, Sullivan C, Hersch N, Saghiaie T, Williamson J. Reversal of Collateral Ventilation Using Endobronchial Polymer Sealant in a Patient With Emphysema Undergoing Endoscopic Lung Volume Reduction (ELVR) With Valves: A Case Report and Proof of Concept. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:e14–6. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000634>.

[27] Herth FJF, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:185–93. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00045-X).

[28] Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016;4:e44–5. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30199-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30199-0).

[29] Klooster K, Valipour A, Marquette C-H, Boutros J, Mal H, Marceau A, et al. Endobronchial Coil System versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects with Severe Emphysema. *Respiration* 2021;100:804–10.

<https://doi.org/10.1159/000515744>.

- [30] Bleecker ER. Cholinergic and neurogenic mechanisms in obstructive airways disease. *Am J Med* 1986;81:93–102. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90470-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90470-5).
- [31] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *The European Respiratory Journal* 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>.
- [32] Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JAD, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317–26. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007>.
- [33] Bradley GW, Hale T, Pimble J, Rowlandson R, Noble MI. Effect of vagotomy on the breathing pattern and exercise ability in emphysematous patients. *Clin Sci (Lond)* 1982;62:311–9. <https://doi.org/10.1042/cs0620311>.
- [34] Slebos D-J, Shah PL, Herth FJF, Pison C, Schumann C, Hübner R-H, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;200:1477–86. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0624OC>.
- [35] Hummel JP, Mayse ML, Dimmer S, Johnson PJ. Physiologic and histopathologic effects of targeted lung denervation in an animal model. *J Appl Physiol (1985)* 2019;126:67–76. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00565.2018>.
- [36] Mayse ML, Norman HS, Peterson AD, Rouw KT, Johnson PJ. Targeted lung denervation in sheep: durability of denervation and long-term histologic effects on bronchial wall and peribronchial structures. *Respir Res* 2020;21:117. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01383-3>.
- [37] Slebos D-J, Klooster K, Koegelenberg CFN, Theron J, Styen D, Valipour A, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015;70:411–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206146>.
- [38] Valipour A, Asadi S, Pison C, Jondot M, Kessler R, Bennedif K, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2163–72. <https://doi.org/10.2147/COPD.S158748>.
- [39] Valipour A, Shah PL, Pison C, Ninane V, Janssens W, Perez T, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019;98:329–39. <https://doi.org/10.1159/000500463>.
- [40] Valipour A, Shah PL, Herth FJ, Pison C, Schumann C, Hübner R-H, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2807–16. <https://doi.org/10.2147/COPD.S267409>.
- [41] Slebos D-J, Degano B, Valipour A, Shah PL, Deslée G, Sciruba FC, et al. Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the NuVaira® lung denervation system in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW-3). *BMC Pulmonary Medicine* 2020;20:41. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1058-5>.
- [42] Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
- [43] Deslee G, Burgel P-R, Escamilla R, Chanez P, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, et al.



- Impact of current cough on health-related quality of life in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2091–7. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106883>.
- [44] Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, Keen C, Make BJ, Burgel P-R, et al. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med* 2022;200:106921. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106921>.
- [45] Kim V, Zhao H, Regan E, Han MK, Make BJ, Crapo JD, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire Definition of Chronic Bronchitis May Be a Better Predictor of COPD Exacerbations Compared With the Classic Definition. *Chest* 2019;156:685–95. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.041>.
- [46] Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975–82. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2062>.
- [47] Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530–5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.5.8630597>.
- [48] Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev* 2022;102:1757–836. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2021>.
- [49] Perotin J-M, Polette M, Deslée G, Dormoy V. CiliOPD: a ciliopathy-associated COPD endotype. *Respir Res* 2021;22:74. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01665-4>.
- [50] Ancel J, Belgacemi R, Diabasana Z, Perotin J-M, Bonnomet A, Dewolf M, et al. Impaired Ciliary Beat Frequency and Ciliogenesis Alteration during Airway Epithelial Cell Differentiation in COPD. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1579. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091579>.
- [51] de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;40:28–36. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141611>.
- [52] Malesker MA, Callahan-Lyon P, Madison JM, Ireland B, Irwin RS, CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Stable Chronic Bronchitis: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:705–18. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.015>.
- [53] Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos D-J. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021;30:200281. <https://doi.org/10.1183/16000617.0281-2020>.
- [54] Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, Orton CM, Caneja C, Klooster K, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020;56:2000556. <https://doi.org/10.1183/13993003.00556-2020>.
- [55] Krinsky WS, Broussard JN, Sarkar SA, Harley DP. Bronchoscopic spray cryotherapy: assessment of safety and depth of airway injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:781–2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.051>.
- [56] Slebos D-J, Breen D, Coad J, Klooster K, Hartman J, Browning R, et al. Safety and Histological Effect of Liquid Nitrogen Metered Spray Cryotherapy in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1351–2. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2220LE>.
- [57] Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, Steinfort DP, Snell GI, Williamson JP, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:681–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1546OC>.

- [58] Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and without interlobar collateral ventilation: open label treatment following the BeLieVeR-HIFi study. *Thorax* 2017;72:277–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208865>.
- [59] Valipour A, Slebos D-J, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1073–82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1383OC>.
- [60] Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507807>.
- [61] Kemp SV, Slebos D-J, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1535–43. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1327OC>.
- [62] Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC>.

**Tableau 1.** Synthèse des 5 essais randomisés contrôlés publiés concernant la LVRV et n'ayant inclus que des patients sans ventilation collatérale interlobaire.

|  | <b>BeLieVeR-Hifi<br/>[58]</b>   | <b>IMPACT<br/>[59]</b>   | <b>STELVIO<br/>[60]</b>  | <b>TRANSFORM<br/>[61]</b>  | <b>LIBERATE<br/>[62]</b>  |
|--|---|--|--|--|---|
| <b>Méthodologie</b>  | Monocentrique   | Multicentrique   | Monocentrique  | Multicentrique   | Multicentrique  |
| <b>n patients inclus</b>   | 50  | 90   | 68   | 97   | 190   |
| <b>Suivi</b>   | 3 mois  | 6 mois   | 6 mois   | 6 mois   | 12 mois   |
| <b>Type emphysème</b>  | Hétérogène <sup>(1)</sup>   | Homogène <sup>(1)</sup>  | Tous   | Hétérogène   | Hétérogène  |
| <b>Eligibilité</b>   | Lecture du TDM  | Chartis®   | Chartis®   | Chartis®   | Chartis®  |
| <b>Randomisation</b>   | 1 : 1<br>Valves vs SOC<br>Double insu <sup>(2)</sup>  | 1 : 1<br>Valves vs SoC<br>Double insu <sup>(2)</sup>   | 1 : 1<br>Valves vs SoC<br>Double insu <sup>(2)</sup>   | 2 : 1<br>Valves vs SoC<br>Pas d'insu   | 2 : 1<br>Valves vs SoC<br>Pas d'insu  |
| <b>Inclusion :</b>   |   |  |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VEMS</b></li> <li>• <b>VR</b></li> <li>• <b>Dyspnée</b> <sup>(3)</sup></li> <li>• <b>TM6M (m)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 150%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 2</li> <li>• &lt; 450</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-45%<sup>th</sup></li> <li>• &gt;200%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 2</li> <li>• &gt; 150</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 60%<sup>th</sup></li> <li>• &gt;150%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 1</li> <li>• NA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-45%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 180%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 1</li> <li>• 150-450</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-45%<sup>th</sup></li> <li>• &gt;175%<sup>th</sup></li> <li>• &gt; 1</li> <li>• 100-500</li> </ul> |
| <b>Résultats<sup>(4)</sup> :</b>   |   |  |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VEMS (%)</b></li> <li>• <b>VR (mL)</b></li> <li>• <b>TM6M (m)</b></li> <li>• <b>QRSG (pts)</b></li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• + 5,89</li> <li>• - 180</li> <li>• + 22</li> <li>• - 4,97</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• + 16,9</li> <li>• - 470</li> <li>• + 39,9</li> <li>• - 9,64</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• + 17,8</li> <li>• - 835</li> <li>• + 74</li> <li>• - 14,71</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• + 29,3</li> <li>• - 670</li> <li>• + 78,7</li> <li>• - 6,5</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• + 17,96</li> <li>• - 520</li> <li>• + 39,31</li> <li>• -7,05</li> </ul>                              |

SoC : standard of care ; VR : volume résiduel ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde, TM6M : Test de marche de 6 minutes ; QRSG : Questionnaire de Saint George ; th : théorique ; NA : non applicable

- (1) un emphysème est dit hétéro ou homogène selon que la différence entre le pourcentage de destruction parenchymateuse entre le ou les lobes est supérieure ou inférieure à 15%
- (2) les patients ainsi que les évaluateurs (différents des examinateurs) sont en insu de la randomisation
- (3) mMrc : échelle modifiée du Medical Research Council
- (4) Différence entre le bras traitement et le bras contrôle

**Tableau 2.** Résumé des 4 premières études sur la dénervation pulmonaire par voie endoscopique dans la BPCO. Ces études ont permis de répondre à des questions concernant la faisabilité, d'envisager plusieurs pistes d'optimisation de la procédure (et de valider la meilleure d'entre elles), de déterminer la dose de radiofréquence à administrer et de s'assurer de la sécurité de la technique.

|                                      | IPS-I  | IPS-II               | AIRFLOW   |  |
|--------------------------------------|--|----------------------|---|--|
|                                      |  |                      | AIRFLOW-1   | AIRFLOW-2  |
| Phase                                | I+   | IIA                  | IIB   | III  |
| Type d'étude                         | Premières études chez l'Homme, internationales, prospectives, multicentriques, en ouvert |                      | Phase 1, randomisation des patients selon plusieurs modalités procédurales<br>Phase 2, extension pour confirmation de la sécurité | Randomisation avec intervention <i>sham</i>                |
| Effectif                             | 22   | 15                   | 46  | 82   |
| Procédure                            | Bronchoscopie rigide   | Bronchoscopie rigide | Bronchoscopie souple  | Bronchoscopie souple                                       |
| Objectifs                            |  |                      |   |  |
| Faisabilité                          | ✓  | ✓                    |   |  |
| Procédure                            | ✓  | ✓                    | ✓   |  |
| Dose de radiofréquence à administrer | ✓  | ✓                    | ✓   |  |
| Sécurité                             | ✓  | ✓                    | ✓   | ✓  |
| Efficacité                           |  |                      |   | Réduction des évènements respiratoires entre 3 et 6,5 mois |

**Tableau 3.** Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion dans AIRFLOW-3

| <b>Principaux critères d'inclusion</b>  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 40 ans et ≤ 75 ans</li> <li>- BPCO GOLD D</li> <li>- SpO<sub>2</sub> ≥ 89 % au repos en air ambiant au moment de l'inclusion</li> <li>- Score CAT ≥ 10</li> <li>- 25% ≤ VEMS &lt; 80% (post-bronchodilatateur), avec PaCO<sub>2</sub> &lt; 50mmHg si VEMS &lt; 30%</li> <li>- Tabagisme arrêté depuis ≥ 2 mois et cumulé à ≥ 10 paquets-année</li> <li>- Traitement optimal au moment du consentement</li> </ul>  |
| <b>Principaux critères de non-inclusion</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indice de masse corporelle &lt; 18 ou &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Tumeur maligne traitée par radio- ou chimiothérapie ≤ 1 ans avant l'inclusion</li> <li>- Diagnostic d'une pathologie respiratoire, seule ou associée à la BPCO (asthme, mucoviscidose, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, aspergillose broncho-pulmonaire allergique, maladie interstitielle pulmonaire, tuberculose active)</li> <li>- Présence de bronchectasies « significatives »</li> <li>- Scanner thoracique initial révélant une anatomie des bronches incompatible avec les tailles de cathéter disponibles et/ou la présence d'emphysème sévère &gt; 50 % et/ou une maladie bulleuse sévère (&gt; 1/3 hémithorax)</li> <li>- Hypertension pulmonaire (PAPs estimée &gt; 40 mmHg et/ou PAPm mesurée ≥ 25 mmHg)</li> <li>- Infarctus du myocarde dans les 6 mois avant l'inclusion</li> <li>- Troubles connus de la motilité gastro-intestinale (ex. : achalasie, gastroparésie, hernie hiatale, syndrome du côlon irritable) ou antécédent d'intervention chirurgicale abdominale (estomac, œsophage, pancréas)</li> <li>- Probabilité d'anomalies de la motilité gastro-intestinale, estimée par un score GCSI* ≥ 18,0</li> <li>- Antécédents d'interventions pulmonaires ou thoraciques (transplantation pulmonaire, sternotomie, stents intrabronchiques, valves, coils)</li> <li>- Traitement par corticoïdes systémiques (prednisone ou équivalent) ≥ 10 mg/j</li> </ul> |

\* Le score GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index) est obtenu en attribuant à 9 questions (par auto-questionnaire) une « note » allant 0 (aucun symptôme) à 5 (symptômes très sévère). Les 9 items sont : nausée ; régurgitations ; vomissement ; sensation de plénitude de l'estomac ; incapacité à terminer un repas de taille normale ; se sentir excessivement « plein » après les repas ; perte d'appétit ; ballonnements ; gonflement visible de l'estomac.

## LEGENDE DES FIGURES

**Figure 1.** Résumé de l'ensemble des techniques de pneumoréduction : La valve ZEPHYR® (figure 1-A), la valve Spiration® (figure 1-B), polymère Aeriseal® (préparation et modalités d'action, figure 1-C), la vapeur (modalités d'utilisation, figure 1-D), les spirales (figure 1-E).

**Figure 2. (A)** Épreuve de Chartis® dans le LID, d'après [7]. Lors d'une bronchoscopie sous anesthésie générale, l'examineur introduit une sonde souple dont l'extrémité est équipée d'un ballonnet qui va être introduit dans le segment cible via le canal opérateur de l'endoscope. Une fois que la sonde est correctement positionnée, le ballonnet est gonflé au niveau de l'ostium de la bronche segmentaire qui va être traitée afin d'empêcher tout passage d'air en son sein. Une fois le ballonnet en place, la sonde est activée ce qui permet la mesure du flux aérien intra lobaire qui est alors retranscrite sur le moniteur. **(B)** Résultats possibles lors de l'épreuve de Chartis® : à droite, le débit d'air reste constant dans le temps, il y a donc une ventilation collatérale interlobaire et le patient n'est pas candidat à une LVRV ; à l'inverse, à gauche, le débit chute dans le temps signifiant que la scissure est complète et que le patient peut bénéficier d'une LVRV.

**Figure 3.** Proposition d'algorithme de traitement pour les patients candidats à une technique de pneumoréduction.

**Figure 4.** L'innervation pulmonaire. **(A)** Vue histologique des structures bronchiques. Les nerfs pulmonaires cheminent dans l'adventice qui entoure la bronche (d'après [34]). **(B)** La régulation du tonus bronchomoteur et de la sécrétion de mucus répond à des boucles réflexes. Des récepteurs spécifiques sont stimulés puis l'influx nerveux est transmis aux centres d'intégration de la moelle ou du tronc cérébral ; la réponse est transmise aux cellules effectrices par les nerfs efférents.

**Figure 5.** Le système de dénervation pulmonaire de Nuvaira. **(A)** Le cathéter dNerva est compatible avec des bronchoscopes souples dont le diamètre du canal opérateur est au moins égal à 3,2 mm. **(B)** La cartouche de refroidissement Nuvaira (à usage unique) comporte à la fois un élément échangeur de chaleur et une tubulure haute pression qui sont insérés dans la

console de refroidissement. Cet élément est connecté à l'extrémité proximale du cathéter et à une poche sérum glucosé à 5%. L'ensemble permet de faire circuler du liquide froid à travers le cathéter. **(C)** La console Nuvaira intègre un générateur de radiofréquence, une pompe péristaltique et un échangeur de chaleur thermoélectrique. **(D)** Vue à fort grossissement de l'extrémité distale du cathéter dNerva, qui comprend un ballonnet dilatable et une électrode repliable (d'après [33]).

**Figure 6.** **(A)** Délai avant la première exacerbation sévère de la BPCO. **(B)** Délai avant la première exacerbation modérée ou sévère de la BPCO (d'après [33]).