

THERMOPLASTIE BRONCHIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE

ANALYSE RÉTROSPECTIVE DE 10 CAS TRAITÉS AU CHU DE LIÈGE

FRIX A (1), HEINEN V (2), SCHLEICH F (2), DUYSINX B (3), PAULUS V (4), LOUIS R (5)

RÉSUMÉ : En raison du défi médico-économique que représente le traitement des formes sévères d'asthme, les recherches concernant de nouvelles thérapies dans ce domaine sont multiples et variées. Récemment, la thermoplastie bronchique - correspondant à un acte bronchoscopique permettant de délivrer une énergie par radiofréquence au niveau des bronches, afin d'interférer avec les composants de la couche musculaire lisse - s'annonçait comme une procédure prometteuse. Nous avons étudié 10 patients, suivis au CHU de Liège dans un contexte d'asthme sévère, et ayant bénéficié de cette technique. Nous avons comparé des données cliniques, spirométriques et thérapeutiques aux intervalles de 6 et 12 mois après procédure, afin de déterminer si celle-ci avait été bénéfique sur leur pathologie asthmatique. Globalement, nous observons une stabilisation, voire une amélioration clinique, avec, notamment, une diminution des exacerbations, tout en réduisant la charge en corticoïdes systémiques.

MOTS-CLÉS : *Asthme sévère - Thermoplastie bronchique - Routine clinique*

BRONCHIAL THERMOPLASTY IN THE MANAGEMENT OF SEVERE ASTHMA : RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 10 CASES TREATED AT CHU LIÈGE

SUMMARY : As treating severe forms of asthma represents a medical and economical challenge, research for new therapies in this area is extensive and expansive. Recently, bronchial thermoplasty (BT) - ie. bronchoscopic procedure delivering a thermic form of energy through radiofrequency to the bronchi, in order to interfere with the components of the smooth muscle layer - arose as a promising technique. Our study followed the path of 10 patients from CHU Liège (University Hospital), who underwent this procedure in a context of severe asthma. We compared clinical and spirometric and treatment data in patients at 0 - 6 and 12 months post-procedural intervals, in order to determine whether thermoplasty had been improving asthma. Overall, we observed a stabilization and possibly a clinical improvement while reducing the total amount of exacerbation rate, and the burden of maintenance oral corticoids.

KEYWORDS : *Severe asthma - Bronchial thermoplasty - Real Life*

INTRODUCTION

Selon les données de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'asthme touche 235 millions de sujets dans le monde, et a été responsable de 383.000 décès dans le courant de l'année 2015 (1). A l'échelle européenne, l'ERS (European Respiratory Society) estime qu'environ 10 millions de sujets de moins de 45 ans souffrent d'asthme. La grande majorité de la morbi-mortalité relative à la pathologie est due aux formes sévères (2).

L'asthme sévère est défini selon les critères ERS/ATS (American Thoracic Society) comme une forme d'asthme qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés à hautes doses, ainsi qu'une seconde médication de contrôle, généralement un β 2-mimétique à longue durée d'action (et/ou corticoïdes systémiques). L'asthme est dit non contrôlé s'il répond à un des 4 critères suivants : (I) faible contrôle symptomatique, (II) ≥ 2 exacerbations sévères dans

l'année écoulée, nécessitant l'administration de corticoïdes oraux, (III) ≥ 1 exacerbation grave avec hospitalisation ou admission en Unité de Soins Intensifs (USI) ou ventilation mécanique dans l'année précédente, (IV) volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) post-bronchodilatation < 80 % des valeurs prédites (3).

La thermoplastie bronchique est une modalité thérapeutique émergente dans le traitement de l'asthme sévère persistant. Elle consiste en l'administration d'une énergie thermique par radiofréquence, au niveau des bronches de 3-10 mm de diamètre, au moyen d'un bronchoscope flexible. Cette méthode permet la réduction de la masse musculaire lisse au sein des bronches (4-6), avec une diminution de la contractilité - et donc de l'hyperréactivité bronchique (7). D'autres mécanismes d'action sont également avancés : diminution de la production de médiateurs inflammatoires, changements structuraux et fonctionnels de l'épithélium bronchique, diminution du nombre de cellules neuro-endocrines infiltrant la muqueuse, action sur les terminaisons nerveuses du système autonome bronchique (5, 8).

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité d'un tel traitement, lorsqu'il est appliqué à des sujets souffrant d'asthme sévère (9-14). Initialement, trois essais contrôlés randomi-

(1) Assistante, (2) Chef de clinique, (3) Professeur de clinique, (4) Technicienne de laboratoire, (5) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.

sés (RCT) ont permis d'évaluer les effets de la technique sur la pathologie asthmatique : étude AIR1 (14) (contrôle de symptomatologie, qualité de vie et réduction des exacerbations), AIR2 (9) (idem, avec sécurité de la technique à 5 ans) et RISA (12) (amélioration de la qualité de vie et du contrôle, réduction des corticoïdes inhalés et oraux en maintenance, ainsi que du recours aux bronchodilatateurs à courte durée d'action).

Nous avons bénéficié d'un soutien financier du CHU de Liège (FIRS : Fonds d'Investissement de la Recherche Scientifique) pour évaluer l'efficacité de la thermoplastie chez 10 patients asthmatiques sévères sélectionnés à partir de notre Clinique de l'asthme.

MÉTHODE

Nous avons effectué une analyse rétrospective sur base de 10 patients souffrant d'asthme sévère, ayant bénéficié d'un traitement par thermoplastie bronchique entre 2014 et 2016 au CHU de Liège. Nous avons collecté les données démographiques, cliniques et spirométriques, entre 1 an avant et 1 an après réalisation des procédures de thermoplastie bronchique. Afin de caractériser au mieux l'impact de la technique sur la pathologie asthmatique dans sa globalité, les patients ont été suivis régulièrement, en des temps définis, avec récolte des données suivantes : questionnaires (ACT-Asthma Control Test, ACQ-Asthma Control Questionnaire, AQLQ-Asthma Quality of Life), survenue d'exacerbations, modification du traitement de l'asthme, analyses biologiques (sputum et biologie sanguine), spirométrie. Nous avons défini comme exacerbation : toute nécessité de recourir à des corticoïdes systémiques, une admission aux urgences ou une hospitalisation ou antibiothérapie dont le recours a été imposé par un paroxysme de la pathologie bronchique. Ces éléments ont été analysés et confrontés aux 3 délais suivants : Temps 0 - Temps 6 mois - Temps 12 mois.

Néanmoins, notons qu'en raison d'une disparité dans la disponibilité des résultats biologiques (par exemple, nombreux échecs d'induction de sputum), sur une série de 10 patients, les données relatives au versant biologique (cytologie sanguine et des expectorations et IgE sériques) n'ont pu être compilées dans les analyses statistiques. *In fine*, notre étude se base donc essentiellement sur la réponse clinique (scores des questionnaires, variations

dans le traitement, survenue d'exacerbations) et l'évolution spirométrique.

La procédure de thermoplastie bronchique a été réalisée par des opérateurs expérimentés, au moyen du Bronchial Thermoplasty catheter Alair TM Catheter, permettant une délivrance d'énergie thermique (correspondant à une température de 65°C) de manière séquentielle au niveau des bronches, en effectuant des shoots de 10 secondes, répétés tous les 1,5 cm, depuis les zones bronchiques distales vers les zones bronchiques proximales. La procédure complète a comporté 3 sessions de fibroscopie, espacées de 3-4 semaines, nécessitant chacune une courte hospitalisation (soir précédant le jour de l'endoscopie) : une session pour le lobe inférieur droit, une session pour le lobe inférieur gauche, une session pour les lobes supérieurs. A noter que le lobe moyen n'est pas traité en raison du diamètre réduit et de l'implantation particulière de la bronche lobaire, rendant la procédure techniquement plus difficile et à risque d'atélectasie subséquente en cas de difficultés de réaération.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'ÉTAT DE BASE

Tous les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères d'asthme sévère selon la définition ERS/ATS. Leurs caractéristiques démographiques, cliniques, fonctionnelles et immuno-inflammatoires sont reprises dans le **Tableau I**.

Au niveau thérapeutique, tous les patients bénéficiaient d'un traitement par LABA (bêta-2-mimétique à longue durée d'action) + ICS (corticoïdes inhalés) conformément à la définition de l'asthme sévère, avec SABA (bêta-2-mimétique à courte durée d'action) comme médication de secours. On retrouvait en plus un LAMA (anticholinergique à longue durée d'action) chez 3 patients, un LTRA (antagoniste des récepteurs aux leucotriènes) chez 7 patients, de la théophylline chez 2 patients et un corticoïde oral chez 3 patients. Notons que 40 % d'entre eux avaient pu bénéficier d'une thérapie ciblant les récepteurs de l'interleukine-5 (anti-IL5 : mépolizumab ou reslizumab) dans le cadre d'une étude clinique, mais celle-ci avait été stoppée au moins 2 mois avant le début des procédures de thermoplastie.

Tableau I. Données démographiques, cliniques, spirométriques et immuno-inflammatoires avant la thermoplastie bronchique (temps 0)

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE BASE	
Age, moyenne (range), ans	48 ans (38–58)
Sexe H/F	2/8
IMC, moyenne, kg/m ²	27,9
Atopie, n patients/10	6 sujets non atopiques 4 sujets atopiques (2/4 avec facteurs environnementaux)
Tabagisme	7 non-fumeurs 3 ex-fumeurs (moyenne de 19,5 paquets-année)
ACT, moyenne (DS)	9,7 (3,3)
ACQ, moyenne (DS)	3,6 (0,9)
ACQ, moyenne (DS)	2,9 (1)
VEMS pré-bronchodilatation, moyenne (DS), % VP	57,3 (12,1)
VEMS post-bronchodilatation, moyenne (DS), % VP	68,9 (15,7)
FeNO, médiane (range), ppb	15 (5 – 68)
Exacerbations dans l'année écoulée, moyenne/sujet (DS)	2,9 (2,8)
- Hospitalisations/urgences, moyenne (DS)	0,4 (0,7)
- Cures de corticoïdes PO, moyenne (DS)	2,9 (2,8)
- Cures d'antibiotiques, moyenne (DS)	0,3 (0,7)
Recours aux corticoïdes inhalés, n patients/10	10 patients/10
- Dose de corticoïdes inhalés/patient/j, moyenne (DS), µg	1087 (865)
Recours aux corticoïdes oraux, n patients/10	3 patients/ 10 avec corticoïdes oraux en maintenance
- Doses de corticoïdes oraux/patient/j, moyenne (DS), mg	9,3 (6,1)
CRP, médiane (range), mg/l	2,1 (0,6 – 12,6)
PNN sang, médiane (range), abs n/mm ³	5251 (2079 – 9990)
PNE sang, médiane (range), abs n/mm ³	99 (10 – 690)
IgE sanguins, médiane (range), kU/l	43 (2 – 410)
PNN sputum, médiane (range), %	75,5 (21 – 94,5)
PNE sputum, médiane (range), %	0,6 (0 – 66)
Doses de corticoïdes inhalés, calculées comme équivalents de béclométazone / jour / patient Doses de corticoïdes oraux, calculées comme équivalents de méthylprednisolone / jour / patient en période de maintenance DS : déviation standard. CRP : C-réactive protéine. PNN : polynucléaires neutrophiles. PNE : polynucléaires éosinophiles. VP : valeurs prédites.	

Au niveau spirométrique, le VEMS pré-dilatation était en moyenne de 57 % des VP (valeurs prédites), et passait à 69 % des VP après bronchodilatation, soit un pourcentage de réversibilité de 12 % des VP et moyen de 21 % de la valeur de base. L'indice de Tiffeneau pré-dilatation était à une moyenne de 66 % et passait à une moyenne de 72 % en post-dilatation. La fraction expirée de NO était généralement basse avec une médiane à 15 ppb.

Au niveau immuno-inflammatoire, la valeur en IgE sérique totale était plutôt basse avec une

médiane de 43 (2-410, n = 9). L'analyse cytologique des expectorations montrait une dominante neutrophilique avec une médiane à 76 %, alors que l'éosinophilie était peu marquée avec une médiane à 0,6 %. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire systémique.

Conformément à la définition des asthmes sévères, les patients étaient mal contrôlés, comme le reflétaient les valeurs d'ACQ, largement supérieures à 1,5, et celles d'ACT, largement inférieures à 20. Les patients rapportaient un nombre d'exacerbations l'année précédente assez élevé, proche de 3 en moyenne.

Tableau II. Relevé des données étudiées aux 3 temps de l'étude

PARAMETRES	TEMPS 0	TEMPS 6 MOIS	TEMPS 12 MOIS
ACT, moyenne (DS)	9,7 (3,3)	10,4 (4,6)	10,9 (4,6) (N = 9)
- Dégradations significatives ACT (n)	/	2	1
- Améliorations significatives ACT (n)	/	3	3
ACQ, moyenne (DS)	3,6 (0,9)	3,2 (1,1)	3,3 (0,8) (N = 9)
- Dégradations significatives ACQ (n)	/	2	2
- Améliorations significatives ACQ (n)	/	5	4
AQLQ, moyenne (DS)	2,9 (1)	2,9 (1,2)	2,9 (1) (N = 8)
- Dégradations significatives AQLQ (n)	/	4	1
- Améliorations significatives AQLQ (n)	/	2	1
VEMS pré-bronchodilatation, moyenne (DS), %VP	57,3 (12,1)	68,7 (12,9)	67,1 (17,1)
VEMS post-bronchodilatation, moyenne (DS), %VP	68,9 (15,7)	76,9 (15,7)	79,7 (13,4) (N = 9)
FeNO, médiane (range), ppb	15 (5 – 68)	40 (6 – 113)	37 (5 – 109) (N = 9)
Exacerbations dans l'année écoulée, moyenne/sujet (DS)	2,9 (2,8)	/	2,7 (2,6)
Hospitalisations/urgences, moyenne (DS)	0,4 (0,7)	/	0,4 (8,8)
Cures de corticoïdes PO, moyenne (DS)	2,9 (2,8)	/	2,2 (2,3)
Cures d'antibiotiques, moyenne (DS)	0,3 (0,7)	/	0,3 (0,7)
Recours aux corticoïdes inhalés, n patients/10	10 patients/10	10 patients/10	10 patients/10
Dose de corticoïdes inhalés/patient/j, moyenne (DS), µg	1087 (865)	775,2 (624,8)	1035 (770,0)
Recours aux corticoïdes oraux en maintenance, n patients/10	3 patients/10	3 patients/10	3 patients/10
Doses de corticoïdes inhalés/patient/j, moyenne (DS), mg	9,3 (6,1)	6,7 (8,3)	6,2 (8,6)

IMPACT DE LA THERMOPLASTIE SUR LE CONTRÔLE DE L'ASTHME

Les résultats détaillés sont fournis dans le **Tableau II**. Les variations de l'ACT et de l'ACQ sont faibles et non significatives, même si elles évoluent dans la direction d'un meilleur contrôle. Considérant une variation significative d'ACQ à 0,5 et d'ACT à 3 à l'échelle individuelle (MCID, Minimal Clinically Important Difference), l'analyse montre que plus de patients ont une amélioration significative que de dégradation significative (**Tableau II**). Les variations de qualité de vie (AQLQ) sont inconsistantes. Il y avait une tendance à la corrélation entre la réversibilité aux β 2-mimétiques avant la thermoplastie et l'amélioration de l'ACT ($r=0,49$, $p=0,17$) et de l'ACQ ($r=-0,54$, $p=0,16$) à 12 mois (**Figure 1**).

IMPACT DE LA THERMOPLASTIE SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Les valeurs de VEMS pré- et post-bronchodilatation ont montré une augmentation, avec une variation qui approchait le seuil de signification pour le VEMS pré-bronchodilatation à 1 an (de 57 % à 67 % des VP, $p=0,09$) (**Figure 2**). La valeur du NO exhalé tendait à augmenter

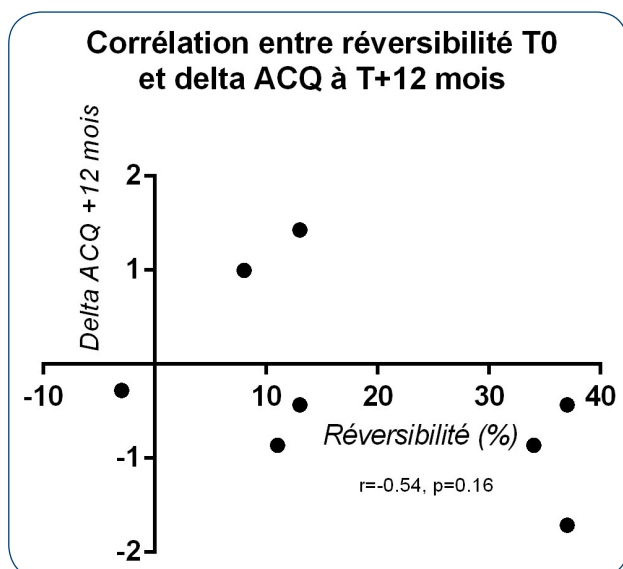
dans les mois qui ont suivi la thermoplastie, sans que cette augmentation ne soit significative ($p=0,17$ à 6 mois; $p=0,89$ à 12 mois). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation nette entre la réversibilité de base et l'amélioration des valeurs spirométriques aux deux temps ($p=0,87$ à 6 mois; $p=0,30$ à 12 mois).

IMPACT DE LA THERMOPLASTIE SUR LES EXACERBATIONS

L'évolution du taux d'exacerbation entre 1 an avant et 1 an après thermoplastie bronchique est représentée dans la **Figure 3**. On note d'emblée une petite réduction du nombre total d'exacerbations, avec passage d'une moyenne de 2,9 événements dans l'année précédant la procédure, à une moyenne de 2,7 événements dans l'année qui la suit (non significatif sur le plan statistique).

Plus précisément, il est utile de s'intéresser à chaque item définissant l'exacerbation. Si les moyennes du nombre d'hospitalisations (0,4) et du nombre de cures d'antibiothérapie (0,3) sont identiques dans l'année qui précède et l'année qui suit la procédure de thermoplastie bronchique, on note une réduction dans la moyenne du nombre de cures de corticoïdes systémiques, puisque celles-ci passent d'une

Figure 1. Tendance à la corrélation entre la réversibilité au Temps 0 et le delta-ACQ à 12 mois



valeur moyenne de 2,9 à 2,2 cures par an, même si cette réduction n'atteint pas le seuil significatif.

IMPACT DE LA THERMOPLASTIE SUR LE TRAITEMENT DE MAINTENANCE

Si l'évolution de la moyenne des doses de corticoïdes inhalés (ICS) se révèle plutôt fluctuante dans la première année après thermo-plastie bronchique (Tableau II), celle de la dose moyenne de corticoïdes oraux montre une tendance plus marquée à la décroissance posologique (Figure 4), la dose étant réduite d'un tiers

passant de 9,3 mg/j à 6 mg/j après 1 an, même si cette différence n'atteint pas le seuil significatif.

DISCUSSION

Un des enjeux importants de la prise en charge adéquate d'un asthme sévère reste la réduction du nombre d'exacerbations. Bien que l'analyse réalisée ne porte que sur une population de 10 patients, nos données révèlent d'ores et déjà une amélioration de certains paramètres étudiés, même si aucune évolution ne s'avère, *in fine*, statistiquement significative. Nous retiendrons surtout la progression spirométrique (en particulier du VEMS post-bronchodilatation), la réduction du nombre de cures de corticoïdes systémiques nécessaires lors d'exacerbations et, enfin, l'atténuation de la dose moyenne de corticoïdes oraux utilisés en maintenance (hors exacerbations). Le petit nombre de sujets évalués explique, sans doute, le manque de signification statistique, mais l'effet moyen observé n'est pas négligeable. Ainsi, le VEMS s'accroît de près de 10 % des valeurs prédites, le taux d'exacerbations se réduit de 24 % et la dose de corticoïdes systémiques de 33 %. Le coût de la technique et son absence de financement par l'INAMI nous ont empêchés de recruter un groupe de patients plus important.

Lorsqu'on observe les caractéristiques démographiques de nos patients, ils sont, en majorité, plutôt «non T2» (pas d'inflammation éosinophilique prononcée, bas taux de NO exhalé et taux sérique d'IgE total à peine plus haut que

Figure 2. Evolution des VEMS pré- et post-bronchodilatation aux 3 temps

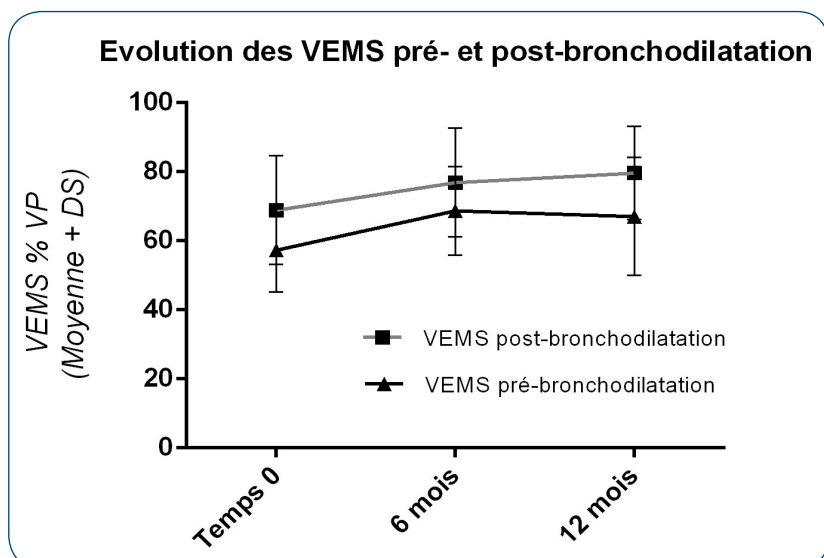


Figure 2. Evolution des VEMS pré- et post-bronchodilatation aux 3 temps

Figure 3. Exacerbations 1 an avant (colonne gauche) versus 1 an après (colonne droite) thermoplastie bronchique

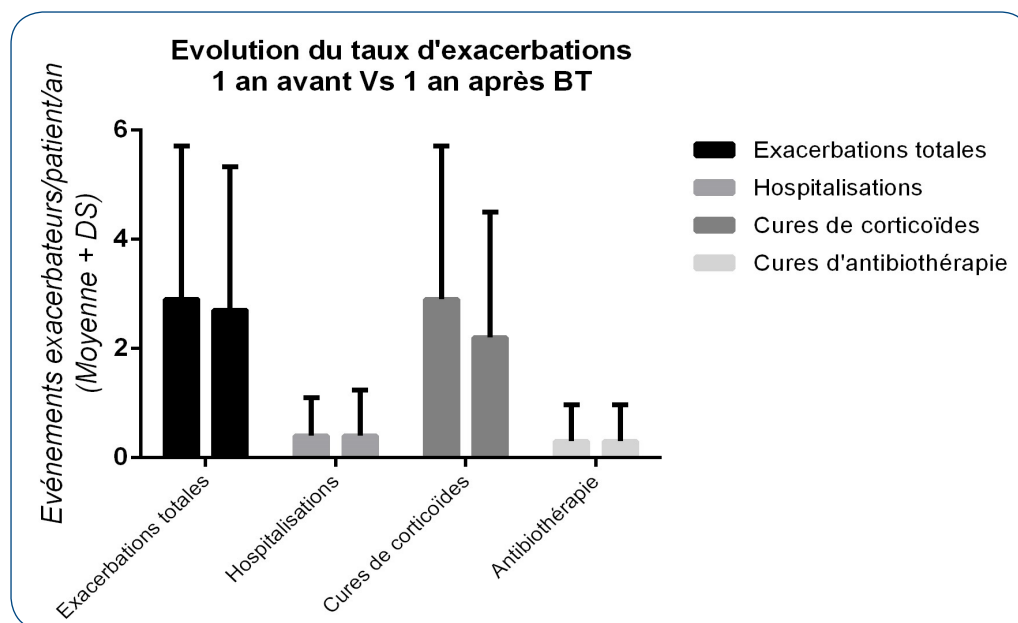
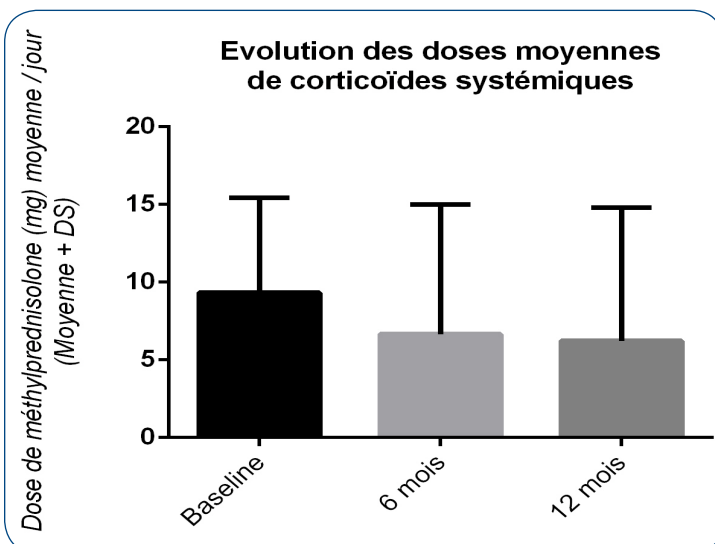


Figure 4. Evolution des doses de corticoïdes oraux nécessaires en traitement de maintenance



ce que l'on trouve dans une population générale) (15). En cela, ils diffèrent d'une population classique d'asthme sévère où prédomine habituellement une population d'asthmatiques «T2» (16). Cette sélection s'explique par le fait que les patients ayant un asthme sévère et un profil inflammatoire T2 ont plutôt bénéficié de biothérapie telle que l'omalizumab (17) ou le mépoli-

zumab (18). Remarquons cependant que les patients présentaient des caractéristiques classiques d'asthme sévère, avec une réversibilité aux $\beta 2$ -mimétiques assez significative, en dépit d'un déficit spirométrique témoin d'un remodelage bronchique déjà bien présent.

Une des questions majeures reste l'innocuité de la thermoplastie bronchique. Les effets secondaires directement liés à l'acte peuvent survenir principalement dans les 6 semaines après procédure et sont principalement représentés par la survenue exacerbée de symptômes asthmatiques (toux, wheezing, dyspnée). Ces données sont également vérifiées chez nos patients, dont la complication principale a été le bronchospasme en post-procédural (10 phénomènes recensés sur un total de $10 \times 3 = 30$ séances). Néanmoins, contrairement aux études RISA (12), AIR1 (14) et AIR2 (9), aucun de nos patients n'a dû être hospitalisé pour ces effets secondaires après réalisation d'une séance de thermoplastie bronchique. On ne retrouve également aucune notion d'hémoptysie (contrairement à AIR2), de douleur pleuritique ou de pneumonie décrite (contrairement à l'essai clinique réalisé par Watchorn et coll. (19)). Aucune étude n'a

montré de lésions iconographiques (20) ou de détérioration de fonction respiratoire à 5 ans (11, 21). Dès lors, à l'heure actuelle, il apparaît que le profil efficacité-sécurité de la thermoplastie bronchique est favorable. En effet, la bonne tolérance de la technique, l'amélioration clinique, et l'absence de survenue de lésions bronchiques à long terme contrebalancent la courte période post-procédurale caractérisée par une exacerbation limitée des symptômes asthmatiques.

Rappelons que la procédure de thermoplastie bronchique, comme thérapeutique dans les formes d'asthme sévère, reste considérée aujourd'hui par le consensus ERS/ATS comme une technique aux caractéristiques «very low evidence» selon le système GRADE. Les guidelines actuelles, de nature «strong strength», recommandent donc de réserver exclusivement la thermoplastie bronchique pour des cas recrutés dans des études, concernant des sujets adultes atteints d'asthme sévère. L'ERS/ATS conseille de suivre vigoureusement cette recommandation, en raison du manque de preuves quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme de la procédure en cas d'application dans la pratique clinique courante (3).

A l'heure de la médecine de précision (22), une des questions centrales reste de déterminer les types d'asthmes sévères qui répondraient le mieux à la thermoplastie. La réponse est-elle liée au profil inflammatoire, au degré de réversibilité, à l'hypertrophie du muscle lisse bronchique ? La tendance à la corrélation entre la réversibilité aux β_2 -mimétiques et l'amélioration du contrôle mesuré par les questionnaires ACT et ACQ dans notre étude suggère un effet de la thermoplastie sur le muscle lisse bronchique, et s'accorde avec les résultats récemment rapportés par Pretolani et coll. (5). La réponse définitive à ces questions nécessitera de nouvelles études menées dans des centres expérimentés d'endoscopie, ayant aussi un recrutement important d'asthmatiques sévères bien phénotypés. Cette analyse sera nécessaire pour améliorer le rapport coût-efficacité de la technique.

CONCLUSION

La thermoplastie bronchique est une technique intéressante chez les patients asthmatiques sévères. Globalement, la technique a été bien supportée par les patients qui ont été traités au CHU de Liège, sans que nous ne devions

déplorer d'effets secondaires importants. En l'attente d'un niveau de preuve suffisant, la procédure restera limitée aux études cliniques, afin de mieux appréhender les mécanismes biochimiques et histologiques sous-jacents et de mieux cibler les patients éligibles pour un tel traitement (3).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le CHU de Liège qui a soutenu ce travail par l'intermédiaire du FIRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. (2017).— Chronic respiratory diseases. En ligne: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/> consulté le 1 août 2017.
2. Wener RRL, Bel EH.— Severe refractory asthma: an update. *Eur Respir Rev*, 2013, **22**, 227-235.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al.— International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, **43**, 343-373.
4. Cox PG.— Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J*, 2004, **24**, 659-663.
5. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, et al.— Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, **139**, 1176-1185.
6. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, et al.— Effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 150901124524008.
7. Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, et al.— Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, **44**, 213-221.
8. Dombret MC, Alagha K, Boulet LP, et al.— Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*, 2014, **23**, 510-518.
9. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al.— Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, **181**, 116-124.
10. Torrego A, Solà I, Munoz AM, et al.— *Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults*. In: The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd Ed, New Jersey, 2004.

11. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al.— Bronchial thermoplasty : Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, **132**, 1295-1302
12. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al.— Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 1185-1191.
13. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. (2011).— Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. En ligne: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-11-8> consulté le 13 août 2017.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al.— Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1327-1337.
15. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al.— After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*, 2018, **391**, 350-400.
16. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al.— Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*, 2014, **108**, 1723-1732.
17. Schleich F, Manise M, Louis R.— Omalizumab (Xolair®) in severe persistent allergic asthma. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 313-317.
18. Louis R, Demarche S, Van Hees T, Schleich F.— Personalized treatment of asthma: the issue of anti-interleukin-5 antibodies. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 306-309.
19. Watchorn DC, Sahadevan A, Egan JJ, Lane SJ.— The efficacy of bronchial thermoplasty for severe persistent asthma: the first national experience. *Ir Med J*, 2016, **109**, 406.
20. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, et al.— Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, **107**, 65-70.
21. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, et al.— Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, **111**, 402-407.
22. Louis R, Roche N.— Personalised medicine: are we ready? *Eur Respir Rev*. 30 sept 2017, **26**(145):170088.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique.
Email : r.louis@chuliege.be