

# Réduction du volume pulmonaire par spirales *versus* soins habituels chez des patients souffrant d'emphysème sévère : L'essai clinique randomisé REVOLENS

Article adapté de :

Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, *et al.* Volume Reduction Coil Treatment vs. Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:175-84

Inscription de l'essai : ClinicalTrials.gov Identifier NCT01822795

## CONTEXTE

L'emphysème, composante clé de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, est caractérisé par l'inélasticité du tissu pulmonaire, le piégeage de l'air, et l'hyperinflation causant la dyspnée, la limitation de l'exercice, et l'altération de la qualité de vie (QV). La prise en charge des emphysèmes sévères représente un défi en raison de l'efficacité limitée des traitements actuellement disponibles. La chirurgie de réduction du volume pulmonaire a démontré une amélioration de la survie globale, et de meilleurs résultats cliniques et fonctionnels, en particulier chez les patients atteints d'emphysème prédominant aux lobes supérieurs et avec de faibles capacités d'exercice. Cependant, cette chirurgie est associée à une morbidité et une mortalité importantes. Plusieurs stratégies d'interventions minimalement invasives, incluant les valves endobronchiques, les contournements des voies respiratoires, les mastics biologiques, les ablations thermiques à la vapeur, et les spirales endobronchiques ont été évaluées. Les valves endobronchiques ont montré des améliorations cliniquement significatives chez des patients sélectionnés avec un emphysème prédominant aux lobes supérieurs et des scissures intactes. Les spirales de nitinol à mémoire de forme sont des dispositifs non-bloquants délivrés par bronchoscopie dans les voies respiratoires segmentaires pour induire la compression du parenchyme régional, améliorer la rétraction du poumon et rétablir une petite traction radiale des voies respiratoires par le parenchyme. À ce jour, les spirales ont été étudiées dans cinq études non randomisées et dans un essai contrôlé randomisé, en cross-over d'une durée de 90 jours. Ces études ont rapporté que le traitement par spirales améliorerait la qualité de vie, la capacité d'exercice et la fonction pulmonaire.

Des coûts élevés sont associés à ces stratégies de réduction de volume pulmonaire pour l'emphysème sévère. L'essai REVOLENS (réduction volumique endobronchique par spirales) a été conçu pour évaluer l'efficacité, et la sécurité du traitement par spirales de l'emphysème pulmonaire.

## MÉTHODES

### Organisation de l'étude

Dix sites dans toute la France ont participé à l'étude. Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes de Dijon Est I (N° 2012-A01477-36), et par l'Agence Française de Sécurité du Médicament (ANSM). Il a été soutenu par une subvention du ministère français de la Santé (PSTIC-2012). Les spirales ont été fournies par le fabricant (PneumRx / BTG, Mountain View, CA), qui n'a pas été impliqué dans la conception de l'étude. Un site WEB était accessible aux participants et aux médecins traitants ([www.euroemphysema.com](http://www.euroemphysema.com)). L'inclusion des participants a commencé en Mars 2013 et s'est achevée en Octobre 2013. La dernière visite de suivi a eu lieu en Décembre 2014.

Un comité indépendant de surveillance des données et de sécurité, a suivi les événements indésirables et a examiné les résultats d'efficacité.

Le protocole de l'essai a déjà été publié, et est disponible dans le JAMA en ligne.

Tous les participants ont donné par écrit leur consentement éclairé.

### Population de patients et randomisation

Les patients éligibles ont été randomisés (selon un ratio de 1 dans le groupe soins habituels pour 1 dans le groupe traitement par spirales) en utilisant un système de randomisation générée par ordinateur, centralisée, par blocs de 4. Les principaux critères d'inclusion étaient : l'emphysème bilatéral, un volume expiratoire maximal seconde (FEV1) < à 50% du volume prédit après bronchodilatateur, un volume résiduel (RV) > à 220% du volume prédit, et la participation à une rééducation pulmonaire dans les 12 mois précédents.

L'emphysème a été quantifié dans chaque lobe, en utilisant le score d'évaluation visuelle du National Emphysema Treatment Trial. Le lobe plus gravement touché de chaque poumon a été ciblé pour le traitement par spirale et le lobe supérieur a été choisi lorsque les scores homolatéraux étaient les mêmes. Les scores et le ciblage ont été déterminés par chaque centre. Aucune analyse densitométrique n'a été utilisée dans cette étude.

### Groupe soins habituels

Les patients ont été traités à la discrétion du médecin traitant, dans le respect des recommandations internationales, à savoir qu'ils ont reçu une rééducation pré-randomisation, des bronchodilatateurs inhalés, une vaccination contre la grippe et antipneumococcique, ± des corticoïdes inhalés, ± de l'oxygène, selon le degré de gravité et le degré d'exacerbation.

### Groupe intervention par spirales

Les patients dans le groupe spirales ont reçu le même traitement que le groupe soins habituel et ont également reçu un traitement par spirales dans les 15 jours après la randomisation. Le traitement a été achevé en controlatéral 1 à 3 mois après la première intervention. Toutes les procédures d'insertion de spirales ont été réalisées sous anesthésie générale sous contrôle fluoroscopique pour guider le positionnement. Deux tailles de spirale (100 et 125 mm) étaient disponibles.

Environ 10 spirales ont été implantées par lobe ciblé. Le groupe spirales a reçu de l'amoxicilline / acide clavulanique 2 g (ou clindamycine 600 mg et gentamicine 5 mg / kg en cas d'allergie à l'amoxicilline) immédiatement avant la procédure. Une radiographie pulmonaire a été effectuée dans les deux heures et à 24 heures après l'intervention. En l'absence de complications importantes, les patients sont sortis de l'hôpital en accord avec leur médecin traitant.

### Suivi

Tous les patients ont été évalués à l'inclusion et à 1, 3, 6 et 12 mois. Tous les patients ont subi un examen médical, un test de marche de 6 minutes en air ambiant, une radiographie pulmonaire, et des tests de la fonction pulmonaire selon les recommandations internationales. Les patients ont complété l'échelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) modifiée et le Baseline Dyspnea Index / Transition Dyspnea Index. L'échelle de dyspnée du MRC modifiée définit 5 niveaux différents basés sur les circonstances dans lesquelles elle survient : grade 0, « je suis essoufflé seulement lors d'un exercice intense » ; grade 1, « Je suis à court de souffle en marchant rapidement sur un terrain plat ou en gravissant une petite colline » ; grade 2, « sur terrain plat, je marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou je dois m'arrêter pour respirer lors de la marche à mon propre rythme sur terrain plat » ; grade 3, « je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle après avoir marché environ 90 mètres ou après quelques minutes sur terrain plat » ; grade 4, « je suis trop essoufflé pour quitter la maison ou je suis à bout de souffle quand je m'habille ». La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire respiratoire de Saint George, avec des scores allant de 0 à 100, (0 étant la meilleure qualité de vie, 100 la pire, et un seuil de -4 pts pour la plus petite différence cliniquement pertinente) et à l'aide du questionnaire EuroQoL 5 dimensions qui estimait la valeur d'utilité de l'état du patient sur une échelle comprise entre 0 (pour la mort) à 1 (pour la pleine santé). Tous les patients ont eu un scanner thoracique à l'inclusion, et les patients du groupe spirales en ont eu un également à 6 mois. Les médicaments et l'utilisation d'oxygène ont été notés lors de chaque visite. Les patients des deux groupes ont continué leur traitement régulier.

### Critères de jugement

Le critère principal était l'amélioration d'au moins 54 mètres de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, réalisé à 6 mois de suivi. Les critères secondaires étaient les changements à 6 et 12 mois comparativement à l'inclusion pour la distance de marche parcourue en 6 minutes, le test de la fonction pulmonaire [FEV1, la capacité vitale forcée (FVC), le volume résiduel (RV), la capacité pulmonaire totale (TLC), le rapport RV / TLC], le score de dyspnée du MRC modifié, le Baseline Dyspnea Index / Transition Dyspnea Index, et la qualité de vie (questionnaires de Saint George respiratoire et EuroQoL 5 dimensions) dans chacun des groupes.

Les résultats de sécurité incluaient tous les événements indésirables non graves (AE) et graves (EIG). Dans le groupe spirales, les EIG ont été regroupés par fréquence dans les 30 jours ou dans la période de 30 jours à 12 mois. Un score composite a inclus les événements indésirables graves suivants, survenant dans les 24 heures après le traitement : le décès, le pneumothorax nécessitant le drainage thoracique pendant plus de 7 jours ou un traitement chirurgical, l'hémoptysie > 150 ml, et la nécessité d'une ventilation invasive pendant plus de 24 heures. Un second score composite comprenait également les effets indésirables graves suivants se produisant dans les 12 mois dans les deux groupes : le décès, une hémoptysie > 150 ml, une pneumonie nécessitant une hospitalisation, un pneumothorax nécessitant un drainage thoracique pendant plus de 7 jours ou un traitement chirurgical, une ventilation invasive pendant plus de 24 heures, et une transplantation de poumon.

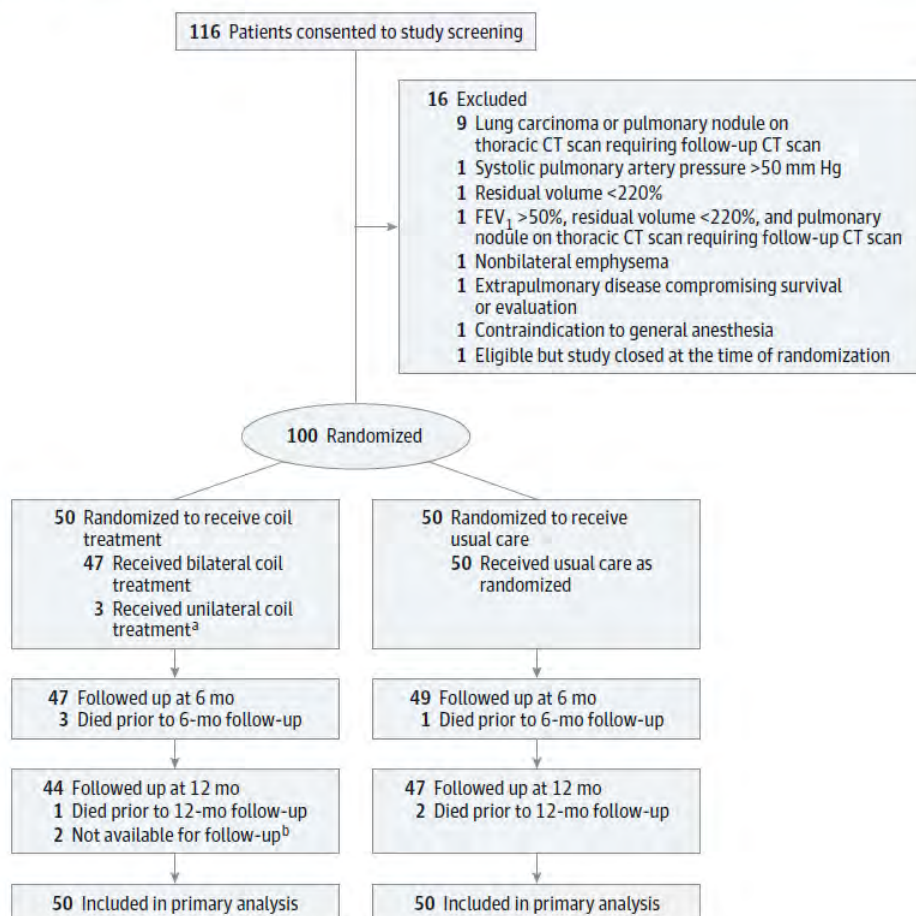
### Analyses statistiques

La puissance statistique, pour démontrer un taux de réussite supérieur (test unilatéral) pour le critère de jugement principal, dans le groupe spirales par rapport au groupe soins habituels, a été fixée à 90% et le degré de signification à 0,05. La taille de l'échantillon total calculée était de 100 patients, sur les bases d'hypothèse de taux de réussite de 37% dans le groupe spirales et de 5% dans le groupe de soins habituels, et 30% des patients incapables d'effectuer le test de marche de 6 minutes ou perdus au suivi à 6 mois. L'hypothèse d'un critère principal atteint à 37% dans le groupe spirales a été basée sur des données fournies par la société PneumRx en 2012. Des tests statistiques unilatéraux ont été jugés appropriés compte tenu des résultats favorables de petites études précédemment réalisées, et confirmés par une récente méta-analyse. La taille de l'échantillon a été calculée en utilisant le logiciel NQUERY 7,0 (Solutions statistiques, Ltd, Cork, Irlande).

Les variables sont présentées en utilisant des moyennes avec des écarts types ou d'effectifs et des pourcentages.

Pour le critère de jugement principal, les analyses en intention de traiter ont été effectuées en utilisant une méthode d'imputation multiple des données manquantes à l'aide des procédures SAS PROC MI et PROC MIANALYSE (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC). Un modèle logistique a été utilisé pour imputer le résultat pour les participants qui n'ont pas effectué le test de marche de 6 minutes à 6 mois, sur la base des paramètres du FEV1, de la FVC, du RV, du score total au Questionnaire de Saint George, du score à l'échelle modifié de dyspnée du MRC et rapport index de dyspnée initiale / index de transition de la dyspnée. Dix imputations ont été effectuées. Les modèles logistiques ont ensuite utilisé les valeurs imputées en prenant la variable de groupe de traitement comme la variable prédictive. Une analyse supplémentaire correspondant au biais maximum, considérant les patients qui n'ont pas effectué le test de marche de 6 minutes, comme non-répondeurs pour le critère principal a également été menée.

Figure. Flow of Participants in the REVOLENS Study



*Afin d'éviter les erreurs de ressaisie, les figures et tableaux ont été laissés en anglais, le séparateur décimal est le point.*

CT indique la tomодensitométrie ; FEV1, le volume expiratoire maximal seconde.

<sup>a</sup> Les raisons pour ne pas réaliser les traitements bilatéraux ont été la mort avant le deuxième traitement (n = 1), un choc anaphylactique à l'induction de l'anesthésie pour la deuxième session de traitement par spirales (n = 1) (d'autres analyses ont démontré une allergie à la pénicilline), et une pneumonie après la première mise en place de spirales, conduisant à la réticence du patient à subir le second traitement par spirales (n = 1).

<sup>b</sup> Ces 2 patients étaient en vie à 12 mois, mais n'ont pas assisté à la visite prévue à 12 mois.

Les critères secondaires d'évaluation pour les résultats d'efficacité et de sécurité ont été analysés en utilisant les tests du chi carré, de Student ou le test exact de Fisher, ou le test de Wilcoxon le cas échéant, sans aucune imputation de données. Pour les critères de jugement quantitatifs, les différences moyennes et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés. Tous les paramètres ont été analysés en intention de traiter (ITT).

Une équipe indépendante, de surveillance des données, a assuré la vérification de 100% des données sources. Les analyses statistiques ont été réalisées selon un plan d'analyse statistique prédéfini dans le protocole de l'étude. Aucune analyse statistique intermédiaire n'a été menée. Une valeur de p unilatérale < 0,05 était considérée comme significative pour l'analyse d'efficacité. Aucun ajustement du niveau de significativité n'a été utilisé pour les critères secondaires de jugement qui étaient considérés comme exploratoires. Une valeur de p < 0,05 en bilatéral, a été considérée comme significative pour les comparaisons entre les groupes et pour les analyses de sécurité. SAS (Version 9.3, SAS Institute, Cary, NC) a été utilisé pour l'analyse statistique.

Table 1. Baseline Participant Characteristics<sup>a</sup>

Characteristics	Coil Treatment (n = 50)	Usual Care (n = 50)
Age, y	62.1 (8.3)	61.9 (7.3)
Men, No. (%)	39 (78)	32 (64)
Pack-years smoked	44 (19)	46 (21)
Body mass index <sup>b</sup>	22.5 (4.1)	23 (4.3)
6-Minute walk test distance, m	300 (112) <sup>c</sup>	326 (121)
Modified Medical Research Council dyspnea scale score, No. (%) <sup>d</sup>		
1	0	1 (2) <sup>e</sup>
2	11 (22)	13 (26)
3	28 (56)	25 (50)
4	11 (22)	11 (22)
Baseline Dyspnea Index score <sup>f</sup>	4.4 (2.1)	4.1 (1.9)
FEV <sub>1</sub> , % predicted	25.7 (7.5)	27.4 (6.2)
FEV <sub>1</sub> , L	0.75 (0.25)	0.77 (0.22)
FVC, % predicted	67.4 (16.5)	72 (20.1)
FVC, L	2.45 (0.61)	2.53 (0.82)
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio	0.31 (0.09)	0.32 (0.08)
RV, % predicted	271.2 (38.1)	269.3 (44.3)
RV, L	6.2 (0.86)	6 (1.18)
TLC, % predicted	141.7 (16.6)	143.6 (18)
TLC, L	8.85 (1.03)	8.66 (1.35)
RV/TLC ratio	0.70 (0.06)	0.69 (0.07)
St George's Respiratory Questionnaire score <sup>g</sup>		
Impact	49.4 (17.2)	44.9 (16.7)
Activity	81.8 (11.5)	78.5 (13.7)
Symptoms	58.2 (17.1)	56.2 (19.8)
Total	60.8 (12.8)	57.1 (14.1)
Emphysema score <sup>h</sup>		
Right upper lobe	2.9 (0.7)	3.2 (0.8)
Middle lobe	2.1 (1)	2.3 (0.8)
Right lower lobe	2.2 (0.9)	2.2 (0.8)
Left upper lobe	2.9 (0.8)	3 (0.7)
Left lower lobe	2.3 (0.9)	2.2 (1)
Heterogeneous, No. (%) <sup>i</sup>	17 (34)	16 (32)
Treatments, No. (%)		
Oxygen therapy	32 (64)	29 (58)
Long-action $\beta$ -agonists	49 (98)	48 (96)
Long-acting muscarinic antagonists	45 (90)	42 (84)
Inhaled corticosteroids	46 (92)	43 (86)

Abréviations : FEV<sub>1</sub>, volume expiratoire maximal seconde ; FVC, capacité vitale forcée ; RV, volume résiduel ; TLC, Capacité pulmonaire totale.

<sup>a</sup> Les valeurs sont présentés sous forme de moyenne (écart-type), sauf indication contraire. Il n'y avait pas de différences entre les groupes dans les caractéristiques à l'inclusion (Tests bilatéraux).

<sup>b</sup> l'indice de masse corporelle a été calculé comme le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres au carré.

<sup>c</sup> Un patient a réalisé, par erreur, le test de marche de 6 minutes sous oxygène, ce patient a néanmoins été retenu dans le suivi et inclus dans les analyses.

<sup>d</sup> L'échelle de Dyspnée du MRC modifiée définit 5 niveaux différents de dyspnée sur la base des circonstances dans lesquelles elle survient. Voir section de texte Méthodes pour la description.

<sup>e</sup> Un patient avec un score de 1 à l'échelle de dyspnée modifiée a été inclus par erreur, mais a été inclus dans le suivi et l'analyse.

<sup>f</sup> L'indice initial de dyspnée utilise 5 niveaux, gradés de 0 à 4, définissant 3 catégories : déficience fonctionnelle, ampleur de la tâche, et ampleur de l'effort, avec un score total de 0 à 12. Les scores élevés indiquent moins de dyspnée.

<sup>g</sup> Le Questionnaire respiratoire de St George (étendue de 0 à 100) comporte 3 domaines (impact, activité, et symptômes) mesurant la qualité de vie. Les scores les plus élevés indiquent la pire qualité de vie.

<sup>h</sup> Un score visuel de 0 à 4 était attribué à chaque lobe, sur la base de l'étendue de la destruction des tissus : 0 = pas d'emphysème, 1 = 1% à 25% d'emphysème, 2 = 26% à 50%, 3 = 51% à 75%, et 4  $\geq$  75%.

<sup>i</sup> L'emphysème a été classé comme hétérogène, si il y avait une différence de plus de 1 point entre les lobes homolatéraux.

## RESULTATS

### Patients et procédures

Des 116 patients qui ont donné leur consentement, 100 patients ont été randomisés dans le groupe spirales (n = 50) ou dans le groupe soins habituels (n = 50) (Figure). Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Parmi les 50 patients randomisés dans le groupe spirales, 47 patients ont eu un traitement bilatéral et 3 ont reçu un traitement seulement unilatéral (Figure), pour un total de 97 procédures. En moyenne 9,8 (écart-type = 1,3) spirales ont été placées par procédure. Le temps moyen de la procédure était de 54 (écart-type = 17) minutes.

Table 2. Primary and Secondary Intention-to-Treat Efficacy End Points

Outcomes	Coil Treatment (n = 50)	Usual Care (n = 50)	Difference (1-Sided 95% CI)	P Value <sup>a</sup>
<b>Primary End Point</b>				
6-Minute walk test, ≥54 m improvement, No. (%) <sup>b</sup>	18 (36)	9 (18)	0.18 (0.04 to ∞)	.03
<b>Secondary End Points at 6 mo, Mean (95% CI)</b>				
6-Minute walk test improvement, m	18 (-6 to 43)	-3 (-22 to 16)	21 (-4 to ∞)	.06
% Change	9 (-1 to 20)	1 (-6 to 9)	8 (-2.7 to ∞)	.048
<b>Dyspnea</b>				
Modified Medical Research Council dyspnea scale score	-0.5 (-0.8 to -0.2)	-0.1 (-0.3 to 0.1)	-0.45 (-0.17 to -∞)	.01
Transition Dyspnea Index total score <sup>c</sup>	0.8 (-0.3 to 2.0)	-0.8 (-1.6 to 0)	1.6 (0.54 to ∞)	.04
<b>Pulmonary function</b>				
FEV <sub>1</sub> , L	0.06 (0.02 to 0.11)	-0.03 (-0.05 to 0)	0.09 (0.05 to ∞)	.001
% Change	9 (4 to 14)	-3 (-6 to 1)	11 (6 to ∞)	.001
FVC, L	0.26 (0.11 to 0.40)	0.05 (-0.12 to 0.22)	0.21 (0.03 to ∞)	.03
% Change	15 (7 to 21)	5 (-2 to 12)	10 (1.5 to ∞)	.01
RV, L	-0.52 (-0.74 to -0.31)	-0.15 (-0.41 to 0.11)	-0.37 (-0.09 to -∞)	.01
% Change	-9 (-12 to -5)	-2 (-6 to 2)	-7 (-2 to -∞)	.009
TLC, L	-0.34 (-0.50 to -0.18)	-0.14 (-0.35 to 0.06)	-0.20 (0.03 to -∞)	.09
% Change	-4 (-6 to -2)	-2 (-4 to 1)	-2.0 (0.3 to -∞)	.10
RV/TLC ratio	-0.04 (-0.05 to -0.02)	-0.01 (-0.03 to 0.01)	-0.03 (-0.01 to -∞)	.01
% Change	-5 (-8 to -3)	-1 (-4 to 2)	-5.2 (-1.5 to -∞)	.01
<b>Quality of life</b>				
St George's Respiratory Questionnaire score				
Total	-11.1 (-15.9 to -6.2)	2.3 (-1.3 to 5.9)	-13.4 (-8 to -∞)	<.001
Impact	-12.5 (-18.1 to -6.8)	1.7 (-2.2 to 5.6)	-14.0 (-9 to -∞)	<.001
Activity	-11.3 (-16.3 to -6.2)	0.7 (-2.7 to 4.1)	-12.0 (-7 to -∞)	<.001
Symptoms	-4.7 (-11.5 to 2.1)	4.3 (-2.5 to 11.0)	-9.0 (-1.1 to -∞)	.04
<b>Secondary End Points at 12 mo, Mean (95% CI)</b>				
6-Minute walk test improvement, m	-2 (-29 to 25)	-23 (-42 to -4)	21 (-5 to ∞)	.12
% Change	-0.05 (-10 to 10)	-7.2 (-13 to -1)	7.1 (-2.2 to ∞)	.09
<b>Dyspnea</b>				
Modified Medical Research Council dyspnea scale score	-0.5 (-0.8 to -0.1)	-0.1 (-0.3 to -0.1)	-0.4 (-0.05 to -∞)	.02
Transition Dyspnea Index total score <sup>c</sup>	-0.2 (-1.9 to 1.4)	-1.3 (-2.2 to -0.3)	1.1 (-0.5 to ∞)	.08
<b>Pulmonary function</b>				
FEV <sub>1</sub> , L	0.05 (0.01 to 0.10)	-0.03 (-0.06 to 0.01)	0.08 (0.03 to ∞)	.002
% Change	8 (3 to 13)	-3 (-8 to 2)	11 (5.2 to ∞)	.002
FVC, L	0.27 (0.12 to 0.43)	0 (-0.17 to 0.17)	0.27 (0.07 to ∞)	.008
% Change	14 (7 to 21)	4 (-3 to 9)	10 (2.4 to ∞)	.02
RV, L	-0.47 (-0.67 to -0.26)	-0.11 (-0.35 to 0.12)	-0.36 (-0.10 to -∞)	.004
% Change	-9 (-12 to -5)	-2 (-5 to 1)	-7 (-2.6 to -∞)	.003
TLC, L	-0.29 (-0.49 to -0.09)	-0.09 (-0.31 to 0.13)	-0.20 (0.04 to -∞)	.06
% Change	-3 (-5 to -1)	-1 (-3 to 1)	-2 (0.3 to -∞)	.06
RV/TLC ratio	-0.03 (-0.05 to -0.02)	0 (-0.02 to 0.01)	-0.03 (-0.01 to -∞)	.007
% Change	-5 (-7 to -2)	0 (-3 to 2)	-5 (-1.6 to -∞)	.008
<b>Quality of life</b>				
St George's Respiratory Questionnaire score				
Total	-9.1 (-14.1 to -4.2)	1.5 (-1.8 to 4.7)	-10.6 (-5.8 to -∞)	<.001
Impact	-10.8 (-16.4 to -5.1)	1.8 (-2.5 to 6.0)	-12.6 (-6.8 to -∞)	<.001
Activity	-9.4 (-11.3 to -4.4)	2.8 (0.0 to 5.6)	-12.2 (-7.5 to -∞)	<.001
Symptoms	-4.2 (-11.5 to 3.0)	-3.9 (-8.7 to 0.9)	-0.3 (6.7 to -∞)	.45

Abréviations : FEV<sub>1</sub>, volume expiratoire maximal seconde ; FVC, capacité vitale forcée ; RV, volume résiduel ; TLC, capacité pulmonaire totale.

<sup>a</sup> test unilatéral ( $\chi^2$  ou test W de Wilcoxon).

<sup>b</sup> imputation multiple pour les données manquantes.

<sup>c</sup> L'indice de transition de la dyspnée évalue les changements à partir de l'index de dyspnée initial. Des scores plus élevés indiquent moins de dyspnée.

### Critère de jugement principal

Les résultats des tests de marche de six minutes étaient disponibles pour 44 patients dans chaque groupe à 6 mois. Seize patients dans le groupe spirales et 8 patients dans le groupe soins habituels ont atteint une amélioration d'au moins 54 mètres, au test de marche de 6 minutes à 6 mois. Après imputation multiple des données manquantes, 18 patients (36%) dans le groupe spirales et 9 patients (18%) dans le groupe soins habituels ont atteint une amélioration d'au moins 54 mètres, au test de marche de 6 minutes à 6 mois ( $p = 0,03$ ), avec une différence entre les groupes de 18% (IC à 95%, 4% à +∞) (tableau 2). Dans une analyse du biais maximum, considérant les patients qui n'ont pas effectué le test de marche de 6 minutes comme répondants pour le critère d'évaluation principal, la valeur de  $p$  était 0,03. L'objectif principal de cette étude a donc été atteint.

### Critères de jugement secondaires

Les critères d'efficacité secondaires à 6 et 12 mois sont présentés dans le Tableau 2. A 6 mois, les améliorations par rapport aux niveaux initiaux étaient significatives dans le groupe spirales par rapport au groupe soins habituels pour le test de marche de 6 minutes (quand cette variable est analysée en variation relative exprimée en %, mais pas lorsqu'elle est analysée variation absolue mesurée en mètres de distance parcourue), FEV1, FVC, RV, RV / TLC, l'échelle de dyspnée du MRC modifiée, le Transition Dyspnea Index, et le Questionnaire de Saint George ( $p < 0,05$ ). A 12 mois, les améliorations par rapport aux niveaux de base étaient plus importantes pour le groupe spirales par rapport au groupe soins habituels pour FEV1, FVC, RV, RV / TLC, l'échelle de dyspnée du MRC modifiée et le Questionnaire de Saint George ( $p < 0,05$ ), mais pas pour le test de marche de 6 minutes. Quantitativement, les différences moyennes entre les groupes pour les critères de jugement secondaires dans les groupes spirales et soins habituels étaient à 6 et 12 mois, respectivement, de 11% (IC à 95%, 6% à +∞ ;  $p = 0,001$ ) et de 11% (IC à 95%, 5,2% à +∞ ;  $p = 0,002$ ) pour FEV1, -7% (IC à 95%, -2% à -∞ ;  $p = 0,009$ ) et -7% (IC à 95%, -2,6% à -∞ ;  $p = 0,003$ ) pour RV, 8% (IC à 95%, -2,7% à +∞ ;  $p = 0,048$ ) et de 7,1% (IC à 95%, -2,2% à +∞ ;  $p = 0,09$ ) pour le test de marche de 6 minutes, -13,4 points (IC à 95%, -8 points à -∞ ;  $P < 0,001$ ) et -10,6 points de (IC à 95 %, -5,8 points à -∞ ;  $P < 0,001$ ) pour la qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint George, -0,45 unités (IC à 95%, -0,17 à -∞ ;  $p = 0,01$ ) et -0,4 unités (IC à 95%, -0,05 unités à -∞ ;  $p = 0,02$ ) pour la dyspnée évaluée par l'échelle du MRC modifiée, et de 1,6 points (IC à 95%, 0,54 point à +∞ ;  $p = 0,04$ ) et de 1,1 points (IC à 95%, -0,5 point à +∞ ;  $p = 0,08$ ) pour l'index de transition de la dyspnée.

Table 3. Serious Adverse Events<sup>a</sup>

Events	Coil Treatment (n = 50)			Usual Care (n = 50)		Difference, % (95% CI) <sup>b</sup>	P Value
	Patients, No. (%)	No. of Events		Patients, No. (%)	No. of Events at 12 mo		
		≤30 d	>30 d to 12 mo				
Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation	13 (26)	4	12	11 (22)	13	4 (-13 to 21)	.64
Pneumothorax	3 (6)	3	1 <sup>c</sup>	1 (2)	1	4 (-4 to 12)	.62
Hemoptysis	1 (2)	1	0	0	0	2 (-2 to 6)	.99
Thoracic pain	2 (4)	1	1	2 (4)	2	-2 (-9 to 5)	.99
Pneumonia	9 (18)	5	6	2 (4)	2	14 (2 to 26)	.03
Cardiovascular	1 (2)	1	0	3 (6)	3	-4 (-12 to 4)	.62
Other	8 (16)	2	7	6 (12)	7	4 (-10 to 18)	.56
Unknown	1 (2)	0	1	0	0	2 (-2 to 6)	.99
Total	26 (52)	17	28	19 (38)	28	14 (-5 to 33)	.16
Deaths	4 (8)	1 <sup>d</sup>	3 <sup>e</sup>	3 (6) <sup>f</sup>	3	2 (-8 to 12)	.99
Composite score within 24 h							
Death	0	0					
Pneumothorax requiring chest tube placement >7 d	1 (2)	1					
Hemoptysis >150 mL	0	0					
Invasive ventilation >24 h	0	0					
Total	1 (2)	1					
Composite score within 12 mo							
Death	4 (8)	4		3 (6)	3	2 (-8 to 12)	.99
Pneumothorax requiring chest tube placement >7 d	1 (2)	1		0	0	2 (-2 to 6)	.99
Hemoptysis >150 mL	0	0		0	0		
Invasive ventilation >24 h	1 (2)	1		3 (6)	3	-4 (-12 to 4)	.62
Pneumonia requiring hospitalization	9 (18)	11		2 (4)	2	14 (2 to 26)	.03
Lung transplantation	0	0		0	0		
Total	14 (28)	17		6 (12)	8	16 (1 to 31)	.046

<sup>a</sup> Les données sont exprimées en nombre d'événements et nombre de patients avec au moins 1 événement indésirable grave. Les événements indésirables graves sont stratifiés selon leur survenue dans les 30 jours ou entre 30 jours et 12 mois après le traitement. Des tests bilatéraux ont été utilisés pour l'analyse de sécurité.

<sup>b</sup> Différence entre les groupes dans le pourcentage de patients avec des événements durant les 12 mois.

<sup>c</sup> Récidive de pneumothorax après un premier pneumothorax dans le 1er mois suivant la procédure.

<sup>d</sup> La cause du décès était une péritonite.

<sup>e</sup> Les causes de décès étaient une exacerbation de la maladie pulmonaire chronique obstructive (n=1), une ischémie mésentérique (n=1), et inconnue (n=1).

<sup>f</sup> Les causes de décès étaient une exacerbation de la maladie pulmonaire chronique obstructive dans 3 cas, une hépatite dans 1 cas et une ischémie mésentérique dans 1 cas.

## Résultats concernant la sécurité

Les événements indésirables graves sont présentés dans le Tableau 3. Les pneumonies étaient les événements indésirables graves les plus fréquents, soit 11 événements chez 9 patients (18%) dans le groupe spirales et 2 événements chez 2 patients (4%) dans le groupe soins habituels à 1 an, avec une différence entre les groupes de 14% (IC à 95%, 2% à 26% ;  $p = 0,03$ ). Dans l'ensemble, au moins 1 événement indésirable grave est survenu à 1 an chez 26 patients (52%) dans le groupe spirales et chez 19 patients (38%) dans le groupe soins habituels, avec une différence entre les groupes de 14% (IC à 95% , -5% à 33% ;  $p = 0,16$ ). Le score composite d'événements indésirables graves dans les 12 mois de suivi, comprenait 17 événements chez 14 patients (28%) dans le groupe spirales et 8 événements chez 6 patients (12%) dans le groupe soins habituels, avec une différence entre les groupes de 16% (IC à 95%, 1% à 31% ;  $p = 0,046$ ). Dans les 12 mois du suivi, 4 décès (8%) ont eu lieu dans le groupe spirales et 3 décès (6%) dans le groupe soins habituels, avec une différence entre les groupes de 2% (IC à 95%, -8% à 12% ;  $p = 0,99$ ). L'événement indésirable non grave le plus fréquent était une légère hémoptysie se résolvant seule (< 5 ml), survenant dans les 30 jours après l'intervention (48%).

## DISCUSSION

À notre connaissance, il d'agit de la première étude randomisée multicentrique évaluant à six mois l'efficacité, et la sécurité du traitement par spirales endobronchiques dans l'emphysème sévère. Parmi les patients suivis pendant 6 mois, le traitement endoscopique avec des spirales de nitinol, par rapport aux soins habituels, a permis d'améliorer la capacité d'exercice.

La principale force de cette étude est l'exhaustivité du suivi à 6 et 12 mois. Le traitement par spirales a été associé à une diminution significative de l'hyperinflation pulmonaire et à une amélioration notable de la qualité de vie. Les amplitudes des variations dans la fonction pulmonaire et la qualité de vie étaient très semblables à celles retrouvées dans les études non contrôlées évaluant le traitement bilatéral par spirales, et à celle d'une méta-analyse récente. Les variations dans la qualité de vie dans notre étude étaient plus élevées que celles d'habitude observées dans d'autres essais cliniques de réduction du volume pulmonaire par spirales endobronchiques. De plus notre étude a été conçue pour refléter les prises de décision clinique dans "la vie réelle", les évaluations scannographiques ont été menées par chaque investigateur, sans relecture centralisée.

Il n'y avait aucune différence d'efficacité entre emphysème hétérogène et homogène, comme précédemment montré dans d'autres études. A la différence de beaucoup d'études de réduction du volume pulmonaire, nous n'avons pas exclu les patients avec un test de marche de 6 minutes < à 140 mètres, un DLCO < 20%, un emphysème prédominants au lobe inférieur, un emphysème homogène, une hypoxémie, une hypercapnie, une carence en  $\alpha 1$ -antitrypsine, ou les patients sous médicaments anticoagulants (sauf pour les antagonistes de la vitamine K), ou sous médicaments antiplaquettaires comme l'aspirine ou clopidogrel. En revanche, nous n'avons inclus que des patients avec un volume résiduel > 220%, à la différence d'une étude précédente avec traitement par spirales. Dans l'ensemble, notre population était représentative de l'emphysème en population générale, à la différence d'autres grands essais de réduction du volume pulmonaire.

Il y avait plusieurs limites à notre étude. Premièrement, l'analyse statistique prédéfinie de l'efficacité était unilatérale. Avec cette approche statistique, le résultat de l'essai était positif pour le critère principal prédéfini à 6 mois. Cependant, des études supplémentaires, sur des effectifs plus importants, avec un suivi plus long, et utilisant des tests bilatéraux sont nécessaires pour tirer une conclusion définitive quant à l'efficacité à long terme du traitement par spirales. Deuxièmement, cette étude n'a pas été réalisée en aveugle, ce qui doit être pris en considération pour l'interprétation du test de marche de 6 minutes. Troisièmement, la méthodologie du test de marche de 6 minutes était un test unique sans apport d'oxygène, et le seuil pour définir un répondeur était de 54 mètres. L'absence d'un second test de marche de 6 minutes a été démontrée comme augmentant la variance de cette mesure. Les recommandations de l'American Thoracic Society préconisent un protocole standard de titrage d'oxygène pour déterminer la prescription d'oxygène pour la marche, qui a été utilisé dans les autres études randomisées de réduction du volume pulmonaire. Le seuil de 54 mètres représente deux fois la norme la plus récente de différence minimale cliniquement importante pour le test de marche de 6 minutes qui est d'environ 25 mètres. Enfin, un facteur clé qui peut influencer les résultats de notre test de marche de 6 minutes a peut-être été la rééducation pulmonaire avant inclusion, qui était un critère d'inclusion dans notre étude. Dans une méta-analyse récente, la variation moyenne de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes après rééducation de la broncho pneumopathie chronique obstructive a été estimée à 43,9 mètres. Notre étude a montré une amplitude relativement modeste de la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes avec une différence de 21 mètres entre les 2 groupes à 6 et 12 mois. Cette différence était statistiquement significative à 6 mois, mais pas à 12 mois (bien que notre étude n'a pas été réalisée pour tester un effet à 12 mois). Comparés aux résultats de la méta-analyse sur le traitement par spirales, la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, par rapport à l'inclusion, étaient beaucoup plus faibles à 6 et 12 mois, tandis que les variations dans la fonction pulmonaire et la qualité de vie étaient du même ordre. Enfin, l'absence de poursuite systématique prédéfinie de rééducation post-randomisation pourrait constituer une limite à l'évaluation des bénéfices à long terme de l'intervention.

Lorsque les différences entre les deux groupes pour les critères de jugement secondaires ont été comparées aux différences minimales cliniquement importantes (DMCI) validées dans la broncho pneumopathie chronique obstructive, l'amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire respiratoire du Saint George était largement supérieure à 4 points à 6 et 12 mois (-13,4 et -10,6 et points, respectivement) et l'amélioration de la dyspnée évaluée par le Transition Dyspnea Index était supérieure à 1 unité à 6 et 12 mois (1,6 et 1,1, respectivement). Les différences entre les groupes de variation pour le volume résiduel à 6 et 12 mois étaient toutes deux de 7% et atteignaient donc la différence minimale cliniquement importante qui est un changement compris entre 6,1% et 8,6%. Pour le volume expiratoire maximal en une seconde (FEV1), les différences entre les groupes étaient de 0,09 L à 6 mois et de 0,08 L à 12 mois, et n'atteignaient donc pas la différence minimale cliniquement significative de 0,1 L.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables graves et non graves dans cette étude étaient compatibles avec ce qui avait été observé dans les précédentes études sur les spirales, similaires à ceux des valves endobronchiques, et beaucoup moins importantes que pour la chirurgie de réduction du volume pulmonaires. Le taux de pneumonie était très semblable à celui rapporté récemment dans la méta-analyse de 140 patients traités par spirales. Tous les cas de pneumonie ont été résolus par un traitement médical. Les mécanismes impliqués dans la pneumonie peuvent résulter d'une irritation locale des voies respiratoires, d'une fermeture des voies respiratoires sous-segmentaires, de l'inflammation induite par tension, ou d'une ischémie locale, plutôt que d'un mécanisme infectieux. Des études complémentaires évaluant les pneumonies et / ou les opacités pulmonaires associées au traitement par spirales sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes, les facteurs de risque, et l'évolution à court terme et à long terme. Notre étude a également démontré la faisabilité du traitement bilatéral par spirale dans cette population gravement malade ; en effet 94% des patients inclus dans le groupe spirales ont bénéficié d'un traitement bilatéral.

## **CONCLUSION**

Dans cette étude préliminaire, chez les patients souffrant d'emphysème sévère suivis pendant 6 mois, le traitement endoscopique avec des spirales de nitinol comparé aux soins habituels, a permis d'améliorer la capacité d'exercice à court terme. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la persistance de ces bénéfices à plus long terme.

\*\*\*\*\*