



## REVUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX IMPLANTABLES ET TECHNIQUES DE PNEUMOLOGIE INTERVENTIONNELLE DANS LE TRAITEMENT DE L'EMPHYSEME, DES STENOSES ET FISTULES TRACHEOBRONCHIQUES

## REVIEW OF IMPLANTABLE MEDICAL DEVICES AND INTERVENTIONAL PNEUMOLOGY TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF EMPHYSEMA, STENOSES AND TRACHEOBRONCHIAL FISTULAS

LAW-KI Charles<sup>1</sup>, MASOTTI Flora<sup>1</sup>, COLOMBAT Sébastien<sup>1</sup>, FAVROLT Nicolas<sup>2</sup>, LAZZAROTTI Aline<sup>1</sup>, GARNIER Nathalie<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital François Mitterrand, CHU de Bourgogne, Dijon.

<sup>2</sup>Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Hôpital François Mitterrand, CHU de Bourgogne, Dijon.

*Auteur correspondant :*

*Dr Charles LAW-KI, Pharmacien Praticien Hospitalier DMS, 23D rue Paul GAFFAREL 21000 DIJON, Service Pharmacie, [charles.lawki@chu-dijon.fr](mailto:charles.lawki@chu-dijon.fr).*

### RESUMÉ

L'endoscopie bronchique est un domaine relativement confidentiel dans lequel une grande partie des dispositifs médicaux (DM) est inspirée de l'endoscopie digestive, notamment les DM à visée diagnostique et certaines prothèses. Ce manuscrit présente les DMS, implants, et prothèses utilisés en pneumologie interventionnelle dans les deux principales indications

thérapeutiques. Ainsi, les implants et autres DMS traitent plus particulièrement les pathologies emphysémateuses avec diverses techniques ayant pour objectif une réduction de volume pulmonaire, tandis que les prothèses ont pour indications les sténoses et fistules au niveau respiratoire. Cette revue des dispositifs médicaux stériles expose les dispositifs innovants qui ont marqué l'endoscopie bronchique au cours des dernières années.

Mots clés : Endoscopie bronchique, sténoses des voies respiratoires, fistules des voies respiratoires.

## **ABSTRACT**

Bronchial endoscopy is a relatively confidential part of interventional medicine for which a large panel of the medical devices is inspired by those used in digestive endoscopy, in particular those for diagnostic purposes as well as some prostheses. This manuscript presents the sterile medical devices, implants, and prostheses used in interventional pulmonology in the two main therapeutic indications. Thus, implants and other devices treat more particularly emphysematous pathologies with various techniques aimed at reducing lung volume, while prostheses are indicated for respiratory stenoses and fistulas. This review of medical devices presents the innovative devices that have lead to progress bronchial endoscopy in recent years.

Keywords: Bronchial endoscopy, airway stenosis, airway fistulas.

## I. INTRODUCTION

L'endoscopie bronchique consiste en l'introduction par une voie aérienne supérieure d'un dispositif rigide ou souple appelé endoscope, qui permet l'examen visuel direct ou indirect des voies aériennes proximales (trachée, bronches), des examens diagnostiques ou des actes thérapeutiques.

Concernant les actes thérapeutiques, les indications évoquées seront les deux les plus fréquemment rencontrées : d'une part la réduction volumique dans le traitement de l'emphysème, d'autre part la restauration et le maintien d'une perméabilité luminale dans le traitement des sténoses trachéo-bronchiques et des fistules oeso-respiratoires.

L'emphysème, souvent associé à une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), est une maladie évolutive et débilitante qui affecte le parenchyme pulmonaire. Il apparaît suite à des dommages tissulaires inflammatoires induits le plus souvent par une exposition chronique à des substances toxiques. C'est la destruction irréversible du tissu alvéolaire qui, par perte d'élasticité, entraîne un piégeage de l'air inspiré et une hyperinflation des lobes atteints. Les conséquences cliniques directes pour le patient sont un travail ventilatoire augmenté avec dyspnée, réductions fonctionnelles, distension thoracique et dégradation de la qualité de vie. A terme et sans prise en charge, l'insuffisance respiratoire s'installe et devient invalidante. Plusieurs traitements existent : médicamenteux avec les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires inhalés, chirurgical avec la résection des aires pulmonaires lésées [1,2] jusqu'à la greffe pulmonaire, et enfin endoscopique avec des traitements de réduction volumique qui sont ici décrits.

Les sténoses trachéo-bronchiques sont des pathologies d'étiologies diverses : congénitales, tumorales ou traumatiques, qui se traduisent par des lésions obstructives des voies aériennes. Il existe quatre principales catégories de sténoses des voies respiratoires : endoluminale ou intrinsèque, extraluminaire ou extrinsèque, mixte et les instabilités limitées à la paroi (trachéomalacie) [3]. Les sténoses peuvent être traitées par résection chirurgicale ou

endoscopique, par thermocoagulation, cryothérapie ou à l'aide de prothèses posées par voie endoscopique qui sont ici discutées.

Les fistules des voies respiratoires sont des connexions anormales de structures anatomiques avec les voies aériennes supérieures : trachéo-digestives, trachéo-pleurales. D'étiologies diverses, elles sont traitées également par des prothèses endobronchiques décrites ici.

## II. REDUCTION ENDOSCOPIQUE DE L'EMPHYSEME

Toutes les techniques de réduction de volume, dont le point commun est l'utilisation de la voie endoscopique, sont conditionnées par l'hétérogénéité et la physiopathologie de l'emphysème.

### **1. REDUCTION ENDOSCOPIQUE BLOQUANTE REVERSIBLE :**

Cette technique de réduction par modification de flux consiste en l'insertion sous endoscopie souple sous anesthésie générale de valves endobronchiques unidirectionnelles dans les bronches proximales des lobes dont le parenchyme est emphysémateux. Ces valves ont pour objectif d'empêcher l'air inspiré d'entrer dans le lobe cible tout en permettant sa sortie expiratoire et la fuite des sécrétions. La conséquence directe est une déflation immédiate de la zone pulmonaire traitée et au maximum une atélectasie complète de cette zone. La partie saine peut ainsi se remplir plus facilement d'air.

Les valves sont placées en position proximale et peuvent donc théoriquement être retirées sous endoscopie.

Deux valves disposent du marquage CE : la valve ZEPHYR® du fabricant PulmonX® et la valve SPIRATION® du fabricant Olympus®.

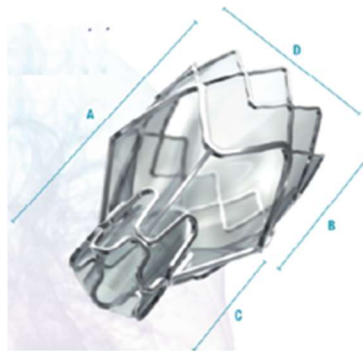
### A. Valve ZEPHYR® :

Il s'agit d'une valve unidirectionnelle en silicone de type Heimlich, qui est montée sur un stent en nitinol à mémoire de forme (figure 1).



**Figure 1 : Valve ZEPHYR®.**

Plusieurs références existent selon le diamètre mais également selon la taille de la valve, choisie par le pneumologue interventionnel en fonction de la zone cible à exclure (figure 2).



Dimensions (mm)				
	A	B	C	D
	Longueur totale	Longueur du grand diamètre	Longueur du cône de petit diamètre	Diamètre de traitement
EBV 4.0	11.6	6.9	4.7	4.0-7.0
EBV 4.0 LP	9.9	5.2	4.7	4.0-7.0
EBV 5.5	13.2	8.0	5.2	5.5-8.8
EBV 5.5 LP	11.0	5.8	5.2	5.5-8.5

**Figure 2 : Dimensions des valves ZEPHYR®.**

La valve est comprimée dans un chargeur, puis elle est placée dans le cathéter porteur, lui-même inséré dans le bronchoscope. Les systèmes de chargement et les cathéters de poses sont ainsi à commander avec les valves, leurs tailles étant corrélées à celles-ci (figure 3).

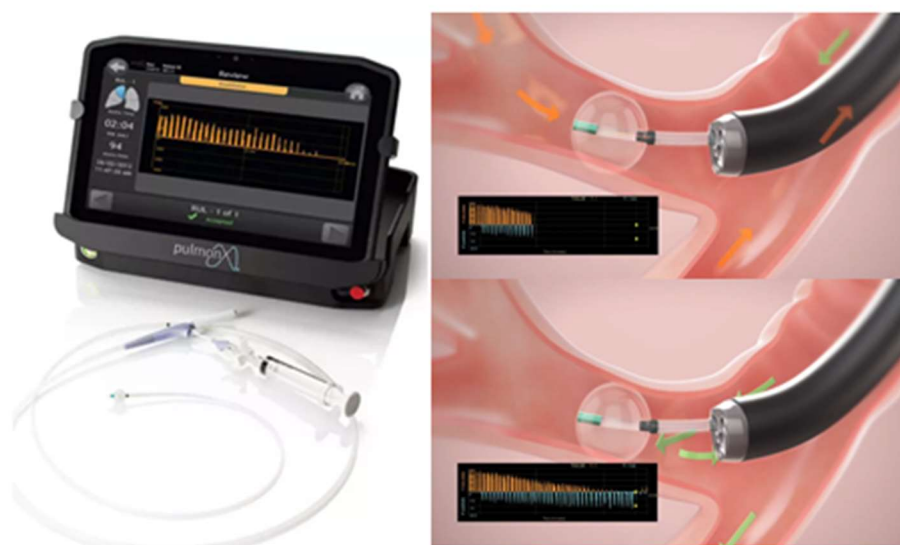


**Figure 3 : Systèmes de chargement et de déploiement de la valve ZEPHYR®.**

Notons dans les précautions d'emploi et de sécurité les allergies au nickel et au titane, le nitinol étant un alliage de ces deux matériaux, que l'on doit mettre en regard du rapport bénéfice-risque pour le patient. Les examens par IRM sont autorisés pour les patients porteurs de ces valves avec un maximum de trois teslas. L'effet indésirable le plus fréquent est le pneumothorax.

Certaines conditions réglementaires sont obligatoires pour réaliser cette technique [4]. Les établissements doivent disposer d'un plateau technique radio protégé de pneumologie interventionnelle avec la présence sur site d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation et avoir accès à des structures de réhabilitation respiratoire. La sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue. L'ARS fixe la liste des établissements qui sont éligibles à la pose de ZEPHYR®. A ce jour, le remboursement sur le code LPP n° 3103663 au tarif de 2157,48 euros est conditionné au respect de ces conditions et indications. Pour traiter un patient, les études cliniques rendent compte de l'utilisation d'un nombre médian de 3 à 4 valves.

L'efficacité de la valve est dépendante de l'absence de ventilation collatérale inter-lobaire, qui court-circuiterait l'effet de cette valve. Le pneumologue a donc à sa disposition le cathéter FLOW CHARTIS<sup>®</sup>, associé au système logiciel STRATX<sup>®</sup> (figure 4), qui permet d'identifier les zones non ventilées par collatéralité avec des mesures de débit expiratoire et de pressions au-delà du ballonnet gonflé dans les zones cibles. Ces outils permettent d'optimiser la sélection des patients susceptibles d'être traités par valves endobronchiques avec efficacité [5]. Le cathéter est un consommable non remboursé sur ligne LPPR et doit être commandé à part des implants ZEPHYR<sup>®</sup>.



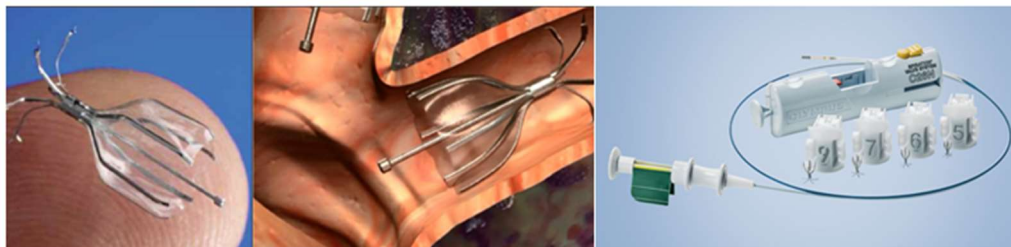
**Figure 4 : Flow Chartis System<sup>®</sup> et système STRATX<sup>®</sup>.**

Dans l'étude clinique CONVERT, le flux d'air collatéral est fermé à l'aide du système AERISEAL<sup>®</sup>, rendant le patient éligible à une réduction du volume pulmonaire bronchoscopique par valves ZEPHYR<sup>®</sup> [6].

#### **B. Valve SPIRATION<sup>®</sup> :**

Un autre modèle de valve endobronchique est disponible, la valve SPIRATION<sup>®</sup>, qui possède un tout autre profil que la valve précédente. Cette valve a obtenu le marquage CE mais elle

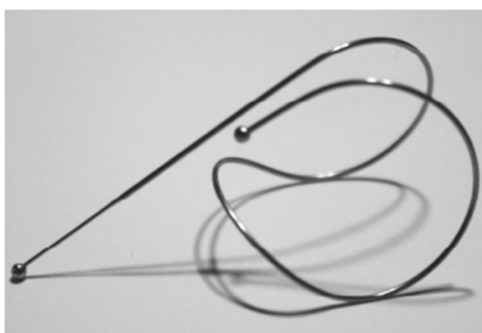
n'est pas connue sur le marché français. Elle reste une valve unidirectionnelle, mais a une forme d'ombrelle en polyuréthane, montée sur six supports en nitinol en forme de crochets d'amarrage, pour un meilleur maintien après implantation (figure 5).



*Figure 5 : Valve SPIRATION®.*

## **2. REDUCTION ENDOSCOPIQUE NON BLOQUANTE REVERSIBLE :**

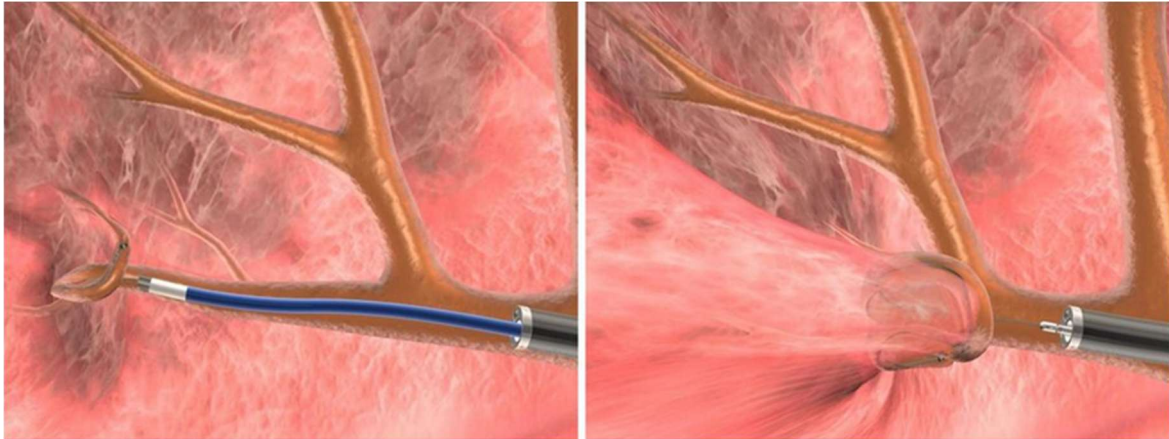
Il s'agit d'une technique abandonnée suite à de graves effets indésirables, notamment hémorragiques. Elle utilise le ressort endobronchique REPNEU® commercialisé par le fabricant Pneum Rx®. Cette spire en nitinol (figure 6) est insérée dans les zones cibles du poumon sous forme étirée sous endoscopie souple et sous imagerie.



*Figure 6 : Spire REPNEU®.*

Lors de son déploiement, à la levée de la contrainte du cathéter porteur, la spire reprend sa forme initiale courbée donnée par le fabricant, tordant la bronche et attirant de fait le parenchyme pulmonaire (figure 7).





**Figure 7 : Illustration du déploiement de REPNEU®.**

Cette rétraction provoque la compression des zones en hyperinflation. La procédure est réalisée avec un largage d'une dizaine de spires par lobe (figure 8).



**Figure 8 : Radiographie d'un patient traité par REPNEU®.**

Même si théoriquement cette technique est donnée comme réversible, dans la pratique les spires une fois larguées ne peuvent plus être enlevées, car situées dans des bronches distales et ne sont

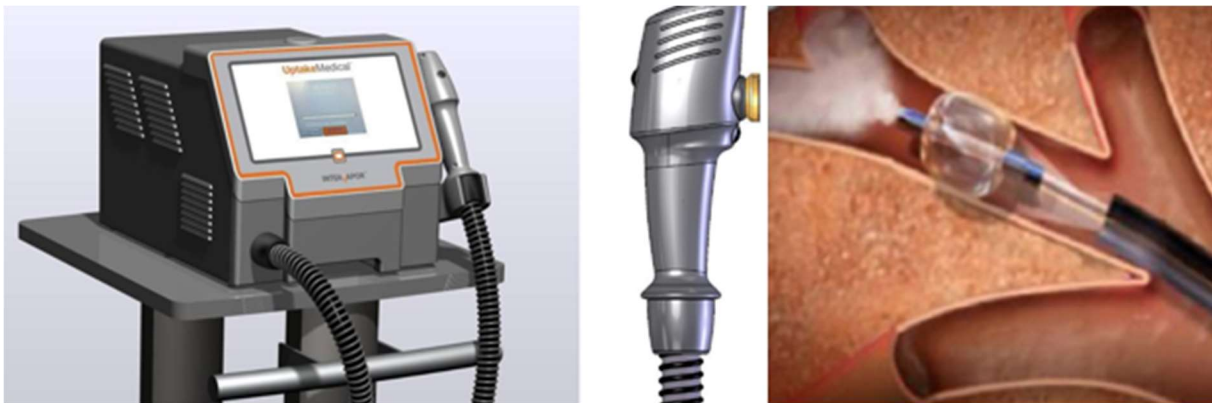
pas vues en endoscopie après largage. Il est enfin à noter que cette technique est complètement indépendante des ventilations collatérales existantes [7-8].

### 3. REDUCTION ENDOSCOPIQUE NON BLOQUANTE IRREVERSIBLE :

Il existe ici deux techniques par effet mécanique locorégional utilisant pour l'une de la vapeur d'eau et pour l'autre un agent polymérique sclérosant.

#### A. Technique de thermo-vapeur [9] :

Cette technique n'est pas utilisée en soin courant et fait l'objet de l'étude clinique TARGET. L'injection de vapeur à une température de 100 degrés Celsius dans les bronches d'un lobe emphysémateux est réalisée au moyen d'un cathéter, muni d'un ballon occlusif, relié à un générateur de vapeur (figure 9).



**Figure 9 : Dispositifs de thermo-vapeur (générateur et cathéter à ballon).**

La vapeur provoque une brûlure thermique immédiate, provoquant une forte réaction inflammatoire, puis une nécrose et enfin une sclérose rétractile. La réduction volumique et son bénéfice recherché ne s'observent qu'au bout de quelques mois. Il s'agit d'une technique relativement simple et rapide (30 minutes), qui ne nécessite aucun implant. Elle n'est pas dépendante de ventilations collatérales.

## B. Injection de colle polymérique :

Cette technique n'est à l'heure actuelle pas utilisée en soin courant et fait l'objet de différents essais cliniques [10-11]. Composée de deux solutions contenant du polyvinylalcool et du pentane, AERISEAL<sup>®</sup> (figure 10), commercialisé par le fabricant Pulmonx<sup>®</sup>, est injecté à l'aide d'un cathéter au travers du bronchoscope et dispose d'un statut de dispositif médical implantable.



*Figure 10 : Dispositif AERISEAL<sup>®</sup>.*

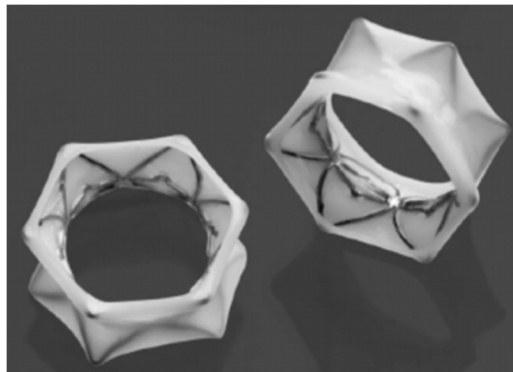
Cette technique repose sur l'injection d'une solution reconstituée extemporanément et en peropératoire par un système de seringues mélangeuses, provoquant sa polymérisation. Avec un jeu de va-et-vient, l'injection d'air forme une mousse qui est injectée dans la zone cible. Lors de la résorption du gaz, la colle adhère au parenchyme pulmonaire, se rétracte et induit une réduction de son volume. En plus d'être indépendante de ventilations collatérales, cette technique a l'avantage d'être plus directe que la thermovapeur sur le remodelage tissulaire.

## 4. FENESTRATION ANATOMIQUE OU AIRWAY BY-PASS :

Il est à noter que cette thérapie a été arrêtée suite aux résultats de l'étude EASE (Exhale Stents for Emphysema Trial) ne démontrant aucun bénéfice thérapeutique voire même des échecs thérapeutiques dus à des expulsions des implants et/ou leurs obstructions [12].

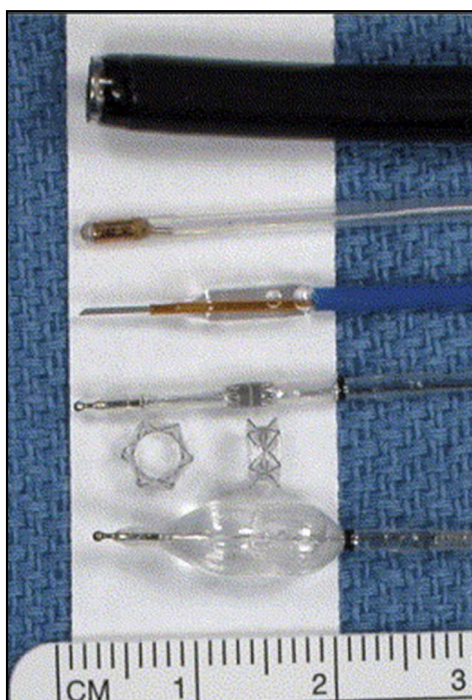
Afin de réduire le piégeage d'air au-delà des bronchioles, un tout autre concept est la création de tunnels de communication entre les zones emphysémateuses et les bronches proximales,

permettant à l'air de s'échapper et de réduire la distension. Il s'agit du stent EXHALE<sup>®</sup> commercialisé par le fabricant Broncus Technologies<sup>®</sup>, en acier et recouvert de silicone avec enduction de paclitaxel pour diminuer les réponses fibrotiques (figure 11).



***Figure 11 : Stent EXHALE<sup>®</sup>.***

Pour sa mise en place, ce stent nécessite tout un panel de dispositifs médicaux d'aide à la pose comme un bronchoscope, un cathéter d'endoéchographie afin de ne pas ponctionner une structure vasculaire, une aiguille de ponction permettant de relier les zones alvéolaires malades et les bronches saines, et le cathéter ballon portant le stent (figure 12).



*Figure 12 : Dispositifs associés à la pose de stent EXHALE®.*

### III. TRAITEMENT PAR PROTHESES DES STENOSES ET DES FISTULES DES VOIES AERIENNES

Les prothèses trachéo-bronchiques sont implantées pour restaurer ou maintenir ouverte la lumière des voies aériennes très proximales. Elles sont utilisées lorsque l'obstruction est liée à un mécanisme bénin comme la sténose post-intubation ou la trachéomalacie ou liée à un mécanisme malin avec envahissement endoluminal, extraluminal ou mixte (figure 13) [3].



*Figure 13 : Sténoses intrinsèque, extrinsèque et mixte.*

Une dernière indication de ces prothèses est le traitement des fistules oeso-respiratoires ou les fistules des voies aériennes post-chirurgie.

Les avantages des prothèses endo-bronchiques sont nombreux : sur le plan purement clinique, elles permettent un effet palliatif immédiat sur des pathologies qui sont très souvent à caractère urgent. L'amélioration de la qualité de vie du patient s'observe de fait rapidement. De surcroît, le peu de complications observées et leur facilité de pose font de ces prothèses une thérapeutique de choix en bronchoscopie interventionnelle.

Les complications principales sont les migrations de ces implants [13], souvent caractérisées par une toux des patients porteurs, et les granulomes liés à l'irritation des bords sur la paroi pouvant aller jusqu'au risque hémorragique. Enfin, l'accumulation des sécrétions dans la prothèse, liée à la perte d'élasticité, nécessite de fluidifier à vie le patient avec des aérosols de sérum physiologique, de mucolytiques et/ou d'anti-inflammatoires, avec parfois le nettoyage de la prothèse sous fibroscope.

Il existe différents types de prothèses pour l'arbre trachéo-bronchique : les prothèses en silicone commercialisées par un seul fabricant (NOVATECH®) (figure 14) et les prothèses métalliques, plus concurrentielles (figure 15).

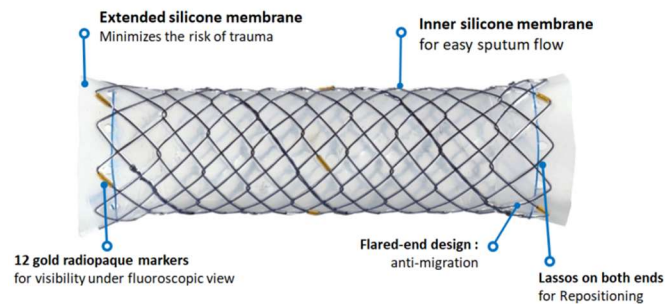
Les prothèses en silicone disposent pour la plupart d'entre elles de picots à leur surface permettant le bon ancrage dans la zone à traiter et en empêcher la migration.



***Figure 14 : Système de maintien par picots sur prothèse en silicone Novatech®.***

Les prothèses métalliques, dites auto-expansibles, peuvent être non couvertes, couvertes ou partiellement couvertes, avec le plus souvent un support de silicone.





**Figure 15 : Prothèse métallique couverte HANAROSTENT® du fabricant Duomed®.**

Afin de se conformer au mieux et d'optimiser le traitement de la zone de sténose, les prothèses se déclinent en différentes longueurs et diamètres mais également en différentes formes : droites, bifurquées ou en forme de Y.

Tous les types de prothèses disposent de marqueurs radio-opaques pour une bonne visualisation après la pose.

Toutes les prothèses endo-bronchiques nécessitent une bronchoscopie rigide sous anesthésie générale. Ceci a pour avantage de maintenir les voies aériennes ouvertes pour une ventilation optimale et de permettre le passage de tous les dispositifs médicaux liés à la pose de prothèses, dont un fibroscope souple s'il y a besoin de vérifier le bon positionnement de la prothèse, ou encore de réaliser des actes thérapeutiques autres comme du laser ou de la cryothérapie.

Concernant leurs techniques de pose, elles diffèrent selon leur nature (métalliques ou silicones). Les prothèses métalliques droites sont livrées prémontées dans leur cathéter de pose, leur déploiement se faisant au retrait de la gaine du cathéter coordonné par le geste de l'opérateur sur la poignée du cathéter. Pour les prothèses métalliques en Y, l'utilisation de fils guides de couleurs différentes facilite la distinction et l'insertion dans les deux côtés de l'arbre respiratoire. Les prothèses en silicone utilisent quant à elles un système de pose composé de différents accessoires, permettant de les plier, de les charger dans un tube d'insertion, et un pousseur qui permet de les libérer *in situ* (figure 16).



**Figure 16 : Pose-stent TONN™ du fabricant NOVATECH®.**

Les avantages et inconvénients des prothèses en silicone et métalliques sont décrits dans le tableau suivant :

**Tableau I : Avantages et inconvénients des prothèses silicone et métalliques.**

	Prothèse silicone	Prothèse métallique
<b>Avantages</b>	Peut se couper	Facile à poser
	Meilleure résistance à long terme	Grande diversité de longueurs et de diamètres
	Bonne force radiale	Permet la reconstitution du tapis ciliaire bronchique
<b>Inconvénients</b>	Plus difficile à poser	Ne peut pas se couper
		Difficile voire impossible à retirer (surtout non-couverte)



Les prothèses couvertes ou en silicone sont préférées en couverture d'une fistule ou pour empêcher une repousse tumorale, pour leur effet barrière mécanique. Les prothèses métalliques non couvertes sont définitives car leur retrait est traumatique voire impossible. En effet une colonisation par les cellules épithéliales se fait rapidement et emprisonne la prothèse, mais en revanche elle permet le maintien de la clairance mucociliaire.

Avec l'avènement des techniques de tomodensitométrie, certains fabricants, comme Novatech<sup>®</sup>, proposent des prothèses bronchiques dites « sur mesure » fabriquées à partir des imageries en trois dimensions des structures anatomiques ciblées du patient (figure 17). Ces prothèses sur mesure, réservées aux cas les plus complexes, ne disposent pas de marquage CE et ne sont pas remboursées en sus des GHS, contrairement à certaines en silicone ou métallique non sur mesure.



**Figure 17 : Prothèse sur-mesure du fabricant Novatech<sup>®</sup>.**

#### IV. CONCLUSION

Ces dernières années et à l'instar de nombreuses spécialités médicales, les techniques interventionnelles dans le domaine de la pneumologie se sont développées.

Représentant de bonnes alternatives à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire, les techniques par valves endobronchiques ont montré de très bons résultats, avec moins d'effets indésirables que par voie chirurgicale. Les autres techniques (vapeur, colle polymérique) sont en attente de données plus robustes mais sont prometteuses.

En ce qui concerne les prothèses trachéo-bronchiques, inspirées de celles utilisées en endoscopie digestive, elles ont démontré leur efficacité immédiate dans le traitement des lésions obstructives et des fistules des voies aériennes proximales.

L'endoscopie interventionnelle pulmonaire est un domaine en pleine évolution. A l'avenir il semble que la place thérapeutique de ces techniques soit plus précoce dans le cadre de la prise en charge globale des pathologies pulmonaires.

## V. LIENS D'INTERET

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer en lien avec le sujet présenté dans cet article.

## VI. REMERCIEMENTS

Les illustrations, photographies et documentations techniques ont été fournies gracieusement par les fabricants ci-dessous et utilisées avec leur autorisation :

- NOVATECH®
- PULMONX®
- DUOMED®
- OLYMPUS®
- TIDALIUM®.

## VII. REFERENCES

1. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1995;109:106-16.

2. Fischman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:2059-73.
3. Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, et al. A proposed classification system of central airway stenosis. *European Respiratory Journal*. 2007;30(1):7-12.
4. Journal officiel de la République française [en ligne]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/y6caEB3Z2Xl2VgQFFehikyRtmPcKmvLkwxoFKsc5r-c=/JOE\\_TEXTE](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/y6caEB3Z2Xl2VgQFFehikyRtmPcKmvLkwxoFKsc5r-c=/JOE_TEXTE) [consulté le 26 janvier 2023].
5. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, et al. Endobronchial valves for endoscopic lung volume reduction : best practice recommendations from expert panel on endoscopic lung volume reduction. *Respiration*. 2017;93:138-50.
6. M Bezzi, G Levi, K Darwiche, T Egenod, et al. CONVERT Trial: Collateral ventilation conversion by closure of fissure defect with AeriSeal Foam for BLVR with Zephyr valves. *European Respiratory Journal*. 2022 60: 1231.
7. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema : the RENEW randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2016;315:2178-89.
8. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, et al. Endobronchial coils for endoscopic lung volume reduction : best practice recommendations from an expert panel. *Respiration*. 2018;96:1-11.
9. Gompelmann D, Shah PL, Valipour A, et al. Bronchoscopic thermal vapor ablation : best practice recommendadtions from an expert panel on endoscopic lung volme reduction. *Respiration*. 2018;95:392-400.
10. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration*. 2011;82:36-45.
11. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *European Respiratory Journal*. 2015;46:651-62.

12. Shah PL, Sledos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial) : randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:997-1005.
13. Dumon JF, Kovitz K, Dumon MC. Tracheobronchial stents. *Textbook of bronchoscopy*, Feinsilver SH, Fein AM, eds, Williams & Wilkins. Baltimore. 1995, 400-406.