

BMJ Open Dilation versus laser resection in subglottic stenosis: protocol for a prospective international multicentre randomised controlled trial (AERATE trial)

Thibaud Soumagne ^{1,2}, Nicolas Guibert,³ Ihab Atallah,⁴ Yves Lacasse,¹ Hervé Dutau,⁵ Marc Fortin¹

To cite: Soumagne T, Guibert N, Atallah I, *et al.* Dilation versus laser resection in subglottic stenosis: protocol for a prospective international multicentre randomised controlled trial (AERATE trial). *BMJ Open* 2022;**12**:e053730. doi:10.1136/bmjopen-2021-053730

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053730>).

Received 21 May 2021

Accepted 23 February 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Thibaud Soumagne; thibaud_soumagne@aphp.fr

ABSTRACT

Introduction Subglottic stenosis (SGS) is a rare condition that results from progressive narrowing of the upper airways. Outcomes and treatment options depend on the benign or complex nature of the stenosis. Treatment options for SGS include surgery and endoscopic techniques. The main endoscopic techniques used are dilation and laser resection. Observational and retrospective studies suggest that endoscopic laser resection may be more effective than dilation. We, therefore, aimed to compare the effectiveness of dilation and laser resection in preventing recurrence of SGS.

Methods and analysis AERATE (dilation vs laser Endoscopic Resection in subglottic tracheal stenosis) is a multicentre, investigator-initiated, randomised controlled trial, comparing endoscopic dilation to endoscopic laser resection for simple benign SGS (less than 1 cm long without underlying cartilaginous damage) referred for endoscopic treatment (first treatment or recurrence). The study will be conducted in three centres in France and one in Canada with other centres from France and Canada expected to join. The primary outcome is the recurrence rate of stenosis at 2 years. Recurrence is defined as having a new onset of symptoms along with a stenosis of more than 40% (confirmed by bronchoscopy) requiring a new procedure. A sample size of 100 patients is calculated for the primary endpoint assuming a 10% recurrence rate in the laser resection group and 33% in the dilation group with a statistical significance level of 5%, a power of 80%.

Ethics and dissemination This study is approved by local and national ethics committees as required. Results will be published, and trial data will be made available.

Trial registration number NCT04719845.

INTRODUCTION

Background and rationale

Simple benign subglottic stenosis (SGS) is a rare condition that results from progressive inflammatory narrowing of the upper airways. Its pathophysiology remains unclear.¹ Gradually worsening dyspnoea is the hallmark symptom along with stridor in severe SGS.

Strengths and limitations of this study

- This is the first randomised controlled trial comparing endoscopic procedures in subglottic stenosis (SGS) and is in fact the first randomised controlled trial in the field of SGS to our knowledge.
- The primary endpoint is symptomatic endoscopically confirmed recurrence rate at 2 years which is an objective clinical endpoint. This outcome will allow us to provide a definitive answer to an important clinical question: 'What is the most effective endoscopic technique to treat SGS?'
- Adequate statistical power, however, relies on sufficient recruitment which can be a challenge in rare disease.

Treatment options include endoscopic procedures and open surgery with resection of the affected tracheal segment and end-to-end anastomosis.²⁻⁴ Although open surgery is an effective therapeutic option with a recurrence rate of less than 10%,³⁻⁵ it is associated with a 10%–30% morbidity, mainly including dysphagia, dysphonia and anastomosis dehiscence.^{6,7} In addition, it is important to consider that results of open surgery come from few centres of great expertise.^{4,8}

Results of endoscopic procedures are variable with reported success rates ranging from 40% to 90%.^{2,4,9,10} Despite their lower success rates than open surgery, endoscopic techniques are generally preferred as first-line therapy, as patients with a recurrence can still be referred for surgery and patients without recurrence will avoid the morbidity associated with surgery.^{2,4,9,10} The main therapeutic endoscopic procedures include dilation and laser resection.¹ Although dilation is the most commonly used technique, observational studies have suggested that endoscopic laser

Table 1 Outcomes**Primary outcome**

Recurrence rate of subglottic stenosis at 2 years. Recurrence is defined as having a new onset of symptoms along with SGS of more than 40% (confirmed by bronchoscopy) requiring a new procedure.

Secondary outcomes

Time to first recurrence of SGS.

Recurrence rate of SGS at 1 year.

Impact on dyspnoea (mMRC, Visual Analogue Scale, Clinical COPD Questionnaire), dysphonia (VHI-10) and quality of life (SF-12).

Measurement of stenosis by cephalo-caudal length at endoscopic follow-up at 1 and 2 year.

Rate of surgical resection following symptomatic recurrence.

Total no of recurrences over 2 years.

Rate and type of complications and adverse effects.

Depth, length and density of fibrotic reaction in the surgical resection specimen in patients undergoing surgical resection.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mMRC, modified medical research council; SF-12, Short Form Survey-12; SGS, subglottic stenosis; VHI, Voice Handicap Index.

resection may be more effective in preventing recurrence of SGS.⁴ However, current knowledge on endoscopic procedures is mainly based on observational and retrospective studies in which techniques used vary considerably.^{2 9 11}

Due to the heterogeneity of endoscopic approaches, we propose to conduct the AERATE trial (dilAtion vs laser Endoscopic Resection in subglottic trAcheal sTENosis) comparing dilation and endoscopic laser resection for simple benign SGS.

We hypothesise that the success rate of endoscopic laser resection differs from dilation in preventing recurrence of SGS.

Objective

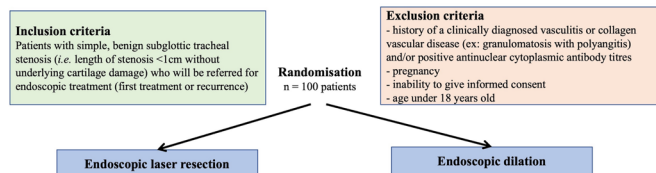
The overall objective of this study is to compare the efficacy of endoscopic laser resection and dilation in the treatment of SGS. The primary endpoint is the recurrence rate of symptomatic SGS at 2 years. Several secondary endpoints (see below) will also be evaluated (table 1).

Trial design

AERATE is a prospective, multicentre, investigator-initiated study. It is a randomised, controlled, single-blinded, 1:1 parallel-group trial.

METHODS AND ANALYSIS**Study setting**

The study will be conducted in three university-affiliated hospitals in France (Toulouse, Grenoble and Marseille) and one in Canada (Québec) with other centres from France and Canada expected to join. All are academic centres that are tertiary referral centres for SGS and thus

**Figure 1** Summary inclusion/exclusion criteria and study design.

have significant experience treating this rare condition. Nearly all patients with SGS are ultimately referred for care and cluster at such high-volume centres allowing us to anticipate enrolling a representative patient cohort. Each research site has appropriate infrastructure for study setting.

Eligibility criteria

We will include patients with simple (ie, length of stenosis <math><1\text{ cm}</math> without underlying cartilage damage)¹² benign SGS referred for endoscopic treatment (first treatment or recurrence) after evaluation by an interventional bronchoscopist (figure 1). Exclusion criteria include history of a clinically diagnosed vasculitis (eg, granulomatosis with polyangiitis), pregnancy, inability to give informed consent and age under 18 years old (figure 1).

Assignment of interventions

Once consented and enrolled, participants will be randomised (1:1) to receive dilation or laser resection utilising a clinical electronic data capture (EDC) software (REDCap). The randomisation will be stratified on the type of stenosis (first treatment vs recurrence, idiopathic vs other type) and the centre. Stratification, which normalises the impact of type of SGS on patient outcomes, has no impact on the statistical power of the trial. The patient will be blinded to the type of endoscopic treatment received.

Interventions

Each patient will perform spirometry and complete questionnaires before performing the endoscopic procedure. Details of these examinations and questionnaires are available in the data collection section. The inclusion visit and the endoscopic procedure can be carried out on the same day.

The endoscopic procedure will be performed under general anaesthesia by an interventional bronchoscopist. Performance of procedures will be limited to two bronchoscopists per centre with experience in both procedures. Additional anaesthesia of the respiratory tract may be performed by local instillation of lidocaine. Ventilation during the procedure will be carried out by a laryngeal mask or a rigid bronchoscope.

In the endoscopic laser resection arm, a CO₂ or diode (IntermedicTM, Surgical 120, Barcelona, Spain) or similar wavelength laser will be used. The diode laser is an operational wavelength of 808 nm. This laser resection technique is already used and described in SGS.^{4 13–16} Its

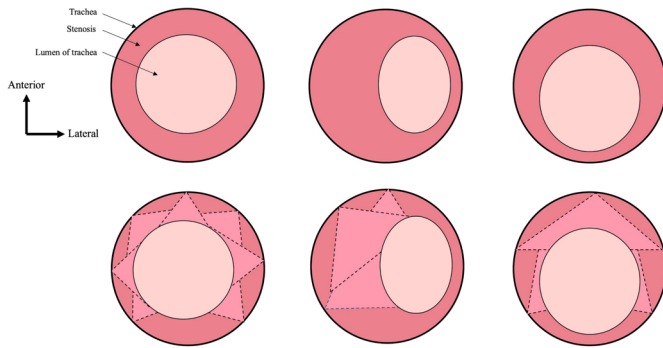


Figure 2 Proposed technique for laser resection. Triangular portions of the stenosis will be delimited by laser vaporisation and subsequently resected mechanically or vaporised. Multiple triangles with their tip at the depth of the underlying normal tracheal mucosa will allow us to obtain a residual stenosis of less than 20% while minimising thermal trauma to underlying tissues. No triangle will have its tip on the posterior membrane of the trachea and laser will not be applied circumferentially.

tissue absorption is higher than the Nd: YAG laser, the coagulation effect is similar to that of the argon laser, and the tissue vaporisation is similar to that of the CO₂ laser.^{13 16} Power outputs starting from five watts and up to 40 watts with pulses of 200 to 400 milliseconds and pauses of 200 milliseconds will be used to obtain the desired effect on the stenosis. Triangular portions of the stenosis will be delimited by laser vaporisation and subsequently resected mechanically or vaporised. Multiple triangles with their tip at the depth of the underlying normal tracheal mucosa will allow us to obtain a residual stenosis of less than 20% while minimising thermal trauma to underlying tissues (figure 2). No triangle will have its tip on the posterior membrane of the trachea and laser will not be applied circumferentially. If a residual stenosis of less than 20% cannot be obtained, rescue dilatation is allowed but will be reported.

In the dilatation arm, a pulmonary dilatation balloon (Merit MedicalTM, Elation, Jordan, United States or Boston ScientificTM, CRE, Natick, USA or other similar product) will be inserted in a flexible or rigid bronchoscope and gradually inflated to a diameter corresponding to the diameter of the patient's non-stenotic trachea.^{4 17} The balloon will be held at the target diameter for at least 10 s. The dilatation can be repeated up to three times to obtain the desired result. The operator may also alternatively proceed with sequential dilatation using a rigid tracheoscope or bronchoscope up to the diameter of the patient's non-stenotic trachea. One radial mechanical incision can be made before dilating the stenosis with an endoscopic scissor or similar mechanical device. The choice of technique will be left to the discretion of the operator and will be reported.

Patients in both groups will receive 4 mg of intravenous dexamethasone during the procedure and 2 mg twice daily for 48 hours after the procedure. No patient will have endoscopic drug therapy during the procedure

(ie, intralesional corticosteroids, mitomycin or others) or have an endobronchial stent placed.

Proton pump inhibitor (PPI) has shown a potentially protective effect against the recurrence of SGS and is generally very well tolerated.^{4 10} The main rationale for PPI treatment is based on data supporting a high prevalence of gastro-oesophageal reflux disease (GERD) in patients with SGS and the possible impact of GERD on recurrence.^{18 19} PPI has however, be mainly reported in combination to laser resection. In studies comparing laser resection in combination to PPI to dilatation alone, PPI might be a confusing factor in the evaluation of endoscopic treatment effect (ie, laser resection vs dilatation).⁴ In order to evaluate the effect of the endoscopic technique, we therefore decide to standardise the postoperative intervention in the current study. All patients included in the study will be prescribed PPI at the time of the screening visit and those already taking this medication will continue it. All patients will continue PPI at least until the first recurrence of the SGS or until 2 years if there is no recurrence. Continuation beyond this period will be at the discretion of the treating team. In the presence of side effects attributed by the attending physician to this medication, it may be stopped and its discontinuation must be reported.

No other medication (long-term trimethoprim-sulfamethoxazole, oral corticosteroids) aimed at preventing restenosis will allowed in the current study. If such medication is started for another condition, this would be reported.

Outcomes

The primary outcome is the recurrence rate of SGS at 2 years. We defined recurrence as having a new onset of symptoms along with SGS of more than 40% (confirmed by bronchoscopy) requiring a new procedure. Endoscopies will be recorded and sent for central blinded review to confirm the degree of stenosis.

Subgroup analyses will be performed for the primary outcome by stenosis aetiology (idiopathic vs other), number of previous endoscopic procedures (first procedure vs second or more) and type of endoscopic procedure (balloon vs rigid dilatation).

Secondary outcomes include time to first recurrence of SGS, recurrence rate of SGS at 1 year, impact on dyspnoea (mMRC, Visual Analogue Scale, clinical chronic obstructive pulmonary disease (COPD) questionnaire),²⁰ dysphonia (Voice Handicap Index 10, VHI-10)²¹ and quality of life (Short Form Survey, SF-12)²² of both procedures, measurement of stenosis by cephalocaudal length at endoscopic follow-up at 1 and 2 years, rate of surgical resection following symptomatic recurrence; depth, length and density of fibrotic reaction in the surgical resection specimen in patients undergoing surgical resection, total number of recurrences over 2 years, rate and type of complications and adverse effects depending on the procedure.

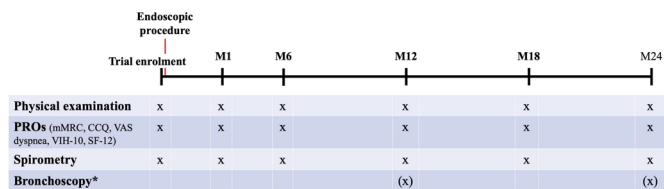


Figure 3 AERATE's enrolment, intervention and follow-up schedule. *Endoscopic evaluation is optional. AERATE; dilAtion vs laser Endoscopic Resection in subglottic trAcheal sTEnosis; CCQ, Clinical COPD Questionnaire; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mMRC, modified medical research council; PROs, patient-reported outcomes; SF, Short Form Survey; VAS, Visual Analogue Scale; VHI, Voice Handicap Index.

Participant timeline

Patients will attend a follow-up visit at 1, 6, 12, 18 and 24 months after the endoscopic procedure. At each visit, a clinical examination, questionnaires and spirometry will be performed. There will be an optional endoscopic follow-up at 12 and 24 months at the discretion of the treating physician and the patient. In addition to scheduled visits, patients will be seen by their treating physician if they present symptoms suggestive of SGS recurrence. Planned follow-up with questionnaires and testing of patients in the study will be stopped when the primary endpoint is met but all patients will attempt a final visit at 24 months to assess total number of recurrences, occurrence of surgical resection of stenosis and undergo bronchoscopy if they consent.

AERATE's enrolment, intervention and follow-up schedule is shown in [figure 3](#).

Sample size

For the primary endpoint, we calculated a sample size of 48 patients per arm assuming a 10% recurrence rate in the laser resection arm, 33% in the dilation arm and a two-sided hypothesis with a statistical significance level of 5% and 80% power using R V.4.0.3 and RStudio V.1.4.1103 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The assumed recurrence rate of dilation and laser resection at 2 years were based on rates reported in the North American Airway Collaborative PR02 study.⁴ A total sample size of 100 patients (50 per arm) is therefore planned.

Recruitment

The participation of 4–10 centres is planned with an annual recruitment of 5–10 patients per centre over a recruitment period of ~5 years.

Data collection and management

Data collection for the proposed clinical trial will include the following case report forms, implemented in an EDC system (REDCap):

- ▶ **Baseline:** At initial patient presentation, baseline data collected will include demographics, relevant medical and surgical history and specific history regarding SGS.

- ▶ **Patient-reported outcomes (PROs):** Five validated PRO instruments will be used to assess patient's symptoms. These relate to voice (VHI-10),²¹ breathing (clinical COPD questionnaire, mMRC scale and EVA scale)²⁰ and general QOL (SF-12).²² Patients will be asked to complete PROs at baseline. In addition, PROs will be repeated at routine intervals post-procedure during the follow-up visits (at 6, 12, 18, 24 months). For patients unable to attempt visit, completion of PROs will be via mailed paper forms or over the phone with an investigator.

- ▶ **Spirometry:** a spirometry will be performed at baseline and during the follow-visits in accordance with recommended techniques.²³

- ▶ **Procedure:** Details of the endoscopic procedure will be captured in details; data elements will include date of procedure, operator who performed the procedure, operative findings (eg, type, length and degree of narrowing within the trachea), detailed endoscopic procedure and complications.

Recurrence: At patient recurrence, a subset of features captured at baseline will be captured again; in addition, the characteristics of SGS by endoscopic evaluation and the details of the repeat procedure will be reported.

The trial will be monitored centrally by the coordinating centre, the Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Quebec. Data entry will be monitored continuously on REDCap, checking for timely data entry, missing data or suspected faulty data.

Statistical analysis

Primary and secondary endpoint analyses will be performed by intention to treat for all randomised patients. In addition, subgroup analyses will be performed for the primary and secondary outcomes by type of stenosis (idiopathic vs other, first procedure vs second or more).

The statistical test for the primary endpoint will be based on a χ^2 test comparing the recurrence rate between the dilation group and the laser resection group.

For the secondary endpoints, comparisons between groups will be performed with χ^2 test for categorical data and with a Student test for quantitative data. In addition, analysis of time to recurrence will be based on a log-rank test, comparing the survival distribution of the time-to-first event for the recurrence.

Multivariate logistic regression analysis will be performed to evaluate factor influencing recurrence.

All reported P values will be two sided, with a significance level set at $p < 0.05$.

Statistical analysis will be performed with R version 4.0.3 and RStudio V.1.4.1103 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Data monitoring

Monthly follow ups will be made with all participating sites to ensure all patients are followed as specified in the protocol and that data is entered appropriately.

Harms

Dilation and endoscopic laser resection are two safe and commonly used techniques in interventional bronchoscopy.^{13 15} Complications are rare and mostly include transient hypoxia during the procedure. Furthermore, tracheal perforation is a theoretical complication of endoscopic laser resection, but has never been reported to date.

Vital signs will be monitored throughout the procedure according to the local protocol in the interventional bronchoscopy room and an interventional bronchoscopist will be present.

The adverse events expected in this study are those known and related to all endoscopic procedure²⁴ (rare, or even exceptional when the contraindications set out in the protocol are respected), that are:

- ▶ Desaturation >90% of >10 s.
- ▶ Intraoral, nasal or endobronchial bleeding.
- ▶ Labial or dental injury.
- ▶ Bronchial laceration.
- ▶ Pneumothorax/pneumomediastinum.
- ▶ Laryngeal oedema.
- ▶ Tissue desquamation causing bronchial plug.
- ▶ Pneumonia.

All adverse events will be documented and reported according to Canadian and European Union legislation.

Ethics and dissemination

The protocol has site ethics committee and Institutional Review Board (IRB) approval (IUCPQ 22016). All patients will provide written informed consent using a form reviewed and approved by the IRB (online supplemental). In addition, the study will be conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines and all applicable country, state, and local regulations.

Results of the study, whether completed or not, will be analysed and made available through publication. Deidentified individual patient data collected during the trial will be made available for an unlimited time period following publication of trial results.

Patient and public involvement

SGS is a rare condition without evidence of a therapeutic option with a high standard of proof. Endoscopic techniques are the most used treatment options including dilation and laser resection. Current knowledge on these two procedures is mainly based on observational studies. These techniques have not been compared yet in a randomised trial. The AERATE trial will therefore help to determine to best endoscopic option in patients with SGS.

Patients and public were not involved in the study design or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Participants will have access to the findings of the study on request.

Author affiliations

¹Service de pneumologie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec City, Québec, Canada

²Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

³Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

⁴Clinique universitaire d'ORL, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁵Service d'oncologie thoracique, maladie de la plèvre et pneumologie interventionnelle, hôpital Nord, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France

Twitter Nicolas Guibert @GuibertNicola31

Contributors TS, NG, IA, YL, HD and MF conceived the study. TS and MF initially designed the study. NG, IA, HD and MF elaborated the laser intervention. TS, YL and MF elaborated the statistical design of the study. TS and MF wrote the first manuscript draft. All authors made critical revisions and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Consent obtained directly from patient(s).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Thibaud Soumagne <http://orcid.org/0000-0002-9251-066X>

REFERENCES

- 1 Aravena C, Almeida FA, Mukhopadhyay S, *et al*. Idiopathic subglottic stenosis: a review. *J Thorac Dis* 2020;12:1100–11.
- 2 Perotin J-M, Jeanfaivre T, Thibout Y, *et al*. Endoscopic management of idiopathic tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:297–301.
- 3 Ashiku SK, Kuzucu A, Grillo HC, *et al*. Idiopathic laryngotracheal stenosis: effective definitive treatment with laryngotracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:99–107.
- 4 Gelbard A, Anderson C, Berry LD. Comparative treatment outcomes for patients with idiopathic subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;1–10.
- 5 Morcillo A, Wins R, Gómez-Caro A, *et al*. Single-Stage laryngotracheal reconstruction for idiopathic tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 2013;95:433–9.
- 6 Piazza C, Del Bon F, Paderno A, *et al*. Complications after tracheal and cricotracheal resection and anastomosis for inflammatory and neoplastic stenoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123:798–804.
- 7 Wright CD, Grillo HC, Wain JC, *et al*. Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:731–9.
- 8 Stoelben E, Aleksanyan A. Technique of laryngotracheal resection in subglottic stenosis. *J Thorac Dis* 2020;12:6152–62.
- 9 Franco RA, Reder L, Reder L, Jr., *et al*. Awake serial intralesional steroid injections without surgery as a novel targeted treatment for idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope* 2018;128:610–7.
- 10 Maldonado F, Loïselle A, Depew ZS, *et al*. Idiopathic subglottic stenosis: an evolving therapeutic algorithm. *Laryngoscope* 2014;124:498–503.



- 11 Gelbard A, Shyr Y, Berry L, *et al.* Treatment options in idiopathic subglottic stenosis: protocol for a prospective international multicentre pragmatic trial. *BMJ Open* 2018;8:e022243.
- 12 Dutau H, Musani AI, Plojoux J, *et al.* The use of self-expandable metallic stents in the airways in the adult population. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:179–90.
- 13 Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, *et al.* Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27:1258–71.
- 14 Dalar L, Karasulu L, Abul Y, *et al.* Bronchoscopic treatment in the management of benign tracheal stenosis: choices for simple and complex tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1310–7.
- 15 Dalar L, Karasulu L, Sökücü SN, *et al.* Diode laser in the endoscopic treatment of obstructive airway disease: two years experience in Istanbul. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:140–4.
- 16 Khemasuwan D, Mehta AC, Wang K-P, Past WK-P. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis* 2015;7:S380–8.
- 17 Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, *et al.* Concentric tracheal and subglottic stenosis. management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest* 1993;104:673–7.
- 18 Maronian NC, Azadeh H, Waugh P, *et al.* Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:606–12.
- 19 Koufman JA. The Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal. *Laryngoscope* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78.
- 20 Nouraei SAR, Randhawa PS, Koury EF, *et al.* Validation of the clinical COPD questionnaire as a psychophysical outcome measure in adult laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol* 2009;34:343–8.
- 21 Rosen CA, Lee AS, Osborne J, *et al.* Development and validation of the voice handicap index-10. *Laryngoscope* 2004;114:1549–56.
- 22 Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, *et al.* Cross-Validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. International quality of life assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1171–8.
- 23 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, *et al.* Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic Society and European respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70–88.
- 24 Stahl DL, Richard KM, Papadimos TJ. Complications of bronchoscopy: a Concise synopsis. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5:189–95.

| | |
|---|---------------------------|
|  | Nom du participant: _____ |
| Apposer étiquette pour No Dossier | Date de version: _____ |
|  | Date d'approbation: _____ |
| *DT4617* | Signature: _____ |

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet : Résection endoscopique par laser versus dilatation dans la prise en charge de la sténose trachéale : essai randomisé multicentrique

Chercheur responsable : Marc Fortin, MD
Cochercheur : Thibaud Soumage, MD, PhD
Collaborateur : Hervé Dutau, MD; Nicolas Guibert, MD, PhD
Financement : **Fonds académique de pneumologie interventionnelle de l'IUCPQ-UL**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

INTRODUCTION

Vous êtes invité(e) à participer à cette étude en recherche clinique car vous avez une sténose (rétrécissement) de la trachée et votre pneumologue vous a proposé une intervention pour ouvrir cette sténose et redonner à votre trachée une taille normale afin de vous permettre de respirer plus facilement. Il existe plusieurs façons de faire cette intervention, mais nous ignorons encore laquelle est la plus efficace. On peut dilater (ouvrir) la sténose en y gonflant un ballon ou en y passant des tubes de tailles progressivement plus importantes ou on peut brûler la sténose avec un laser. Malheureusement, chez certains patients, la sténose revient dans les années qui suivent l'intervention.

BUT DE L'ÉTUDE

Dans cette étude, nous voulons déterminer la fréquence de récurrence symptomatique de la sténose trachéale chez les participants ayant eu une dilatation trachéale comparativement à ceux ayant eu un traitement au laser. Environ 100 patients participeront à cette étude en France et au Québec, dont au moins 30 patients à l'IUCPQ-UL.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

En participant à ce projet, vous serez attiré au hasard à une des procédures endoscopiques étudiée (dilatation ou traitement au laser). Vous ne serez pas mis au courant du traitement que vous recevrez et seul le médecin effectuant la procédure sera au courant. Il sera toutefois possible à tout moment, si jugé médicalement nécessaire, de le savoir.

La visite de sélection et d'inclusion et la réalisation de la procédure endoscopique pourront s'effectuer sur une seule et même journée.

Avant la procédure, chaque patient réalisera une spirométrie et remplira les questionnaires (mMRC, EVA, VHI-10, SF-12). Si vous ne recevez pas de médication pour l'acidité gastrique (inhibiteur de la pompe à proton) au moment de la visite de sélection vous recevrez une prescription pour cette médication. Si vous en prenez déjà vous poursuivez cette médication. Cette médication sera poursuivie au moins jusqu'à la première récurrence de la sténose trachéale. La poursuite au-delà de cette période est à la discrétion de l'équipe traitante. En présence d'effets indésirables attribués par le médecin traitant à cette médication, elle pourra être cessée et son arrêt devra être rapporté. Il s'agit d'une médication généralement très bien tolérée qui a démontré un effet potentiellement protecteur quant à la récurrence des sténoses bénignes des voies aériennes. Aucune autre médication pour la prévention de la resténose ne sera débutée.

La procédure endoscopique sera réalisée par un bronchoscopiste interventionnel sous anesthésie générale. Pendant ce temps vous un support ventilatoire sera assuré par un anesthésiste. L'une des deux procédures suivantes choisie au hasard sera effectuée : le traitement au laser de la sténose ou la dilatation de la sténose avec un ballon ou un tube rigide après y avoir fait une coupure,

Vous recevrez une dose de cortisone intraveineuse durant la procédure et prendrez 2 comprimés de cortisone pendant les 2 jours suivant la procédure.

Vous serez revus en consultation un mois après l'intervention, puis à 6 mois et ensuite tous les 6 mois pour 2 ans de suivi total. À la fin des 2 ans, votre suivi se poursuivra comme à l'habitude, mais le projet de recherche sera terminé. À chaque suivi vous serez examiné, vous répondrez à des questionnaires et vous ferez une spirométrie. Lors du test de spirométrie vous aurez à vous mettre un pince-nez, inspirer et expirer avec force dans un embout buccal à plusieurs reprises. Parfois, ces procédures peuvent causer de la toux, une sensation d'oppression, de l'essoufflement ou un léger étourdissement

| | Inclusion | M1 | M6 | M12 | M18 | M24 |
|---|-----------|----|----|-----|-----|-----|
| Examen clinique | x | x | x | x | x | x |
| Questionnaires (mMRC, COPD dyspnea, VIH-10, EAT-10, SF-12, FoP-Q-SF) | x | x | x | x | x | x |
| EFR complètes | x | x | x | x | x | x |
| Endoscopie souple* | | | | (x) | | (x) |

Une bronchoscopie de contrôle vous sera proposée à 1 et 2 ans après l'intervention ou avant si vous développez des symptômes de récurrence de la sténose. Il s'agit d'examens qui sont habituellement faits dans le suivi de votre maladie à l'IUCPQ-JL.

RISQUES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

Les risques associés à la dilatation ou le traitement au laser de la sténose trachéale sont les mêmes pour les deux procédures. Si vous décidez de ne pas participer au projet de recherche, il vous est médicalement recommandé de subir une procédure qui vous expose à ces risques. La grande majorité des patients subissant ces interventions n'ont pas d'effets secondaires outre un mal de gorge ou une voix enrouée qui se résout en quelques heures et qui peut durer jusqu'à quelques jours. Les risques plus rares comprennent la baisse du taux d'oxygène dans le sang (hypoxie), le saignement des lèvres, de la bouche, du nez ou des voies aériennes, la blessure dentaire ou d'une lèvre, le bronchospasme, la perforation d'une bronche ou d'un poumon (pneumothorax ou pneumomédiastin), l'enflure de la gorge (œdème laryngé) ou la pneumonie. Il est possible que vous crachiez du sang au cours des 24 heures suivant l'intervention. La quantité est habituellement légère.

La spirométrie peut causer un léger serrement dans la poitrine et de la toux (aggravation des symptômes de l'asthme); ces effets sont temporaires. Un traitement par inhalation d'un bronchodilatateur à action rapide peut être administré si nécessaire pour dilater vos voies respiratoires et vous aider à mieux respirer.

L'anesthésie générale bien qu'elle soit habituellement très sécuritaire, présente quelques risques. Les problèmes les plus fréquents associés à l'anesthésie sont une sensation de malaise ou de vomissements, une ecchymose (bleu) au site des injections, un mal de gorge ou une voix enrouée. Ils s'améliorent généralement très rapidement. Les dents pourraient être endommagées, mais cela est rare. Le risque de lésions au cerveau ou de décès en raison de l'anesthésie est très faible.

INCONVÉNIENTS ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

Un inconvénient associé à votre participation à ce projet de recherche est de devoir remplir des questionnaires supplémentaires lors de vos visites de suivi.

AVANTAGES

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche si vous recevez un traitement qui s'avère plus efficace pour diminuer les risques de récurrence de sténose, mais on ne peut vous l'assurer. Par ailleurs, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec l'équipe qui les dispensent.

Le chercheur responsable du projet de recherche ou le comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ-UL, peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information et le matériel déjà recueillis dans le cadre de ce projet seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée rapidement.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Pour assurer votre sécurité, une copie du formulaire de consentement sera versée dans votre dossier médical. Par conséquent, toute personne ou compagnie à qui vous donnerez accès à votre dossier médical aura accès à ces informations.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 5 ans par le chercheur responsable.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, de protection, de sécurité votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée de l'établissement, ou du comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ-UL. Ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

La réalisation de ce projet de recherche sera financée par le fonds local de l'IUCPQ-UL du chercheur : *Fonds académique de pneumologie interventionnelle*.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE ET DROITS DU PARTICIPANT DE RECHERCHE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit à la suite de toute procédure liée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

COMPENSATION

Vous ne recevrez pas de compensation financière pour votre participation à ce projet de recherche.

IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec le médecin responsable au numéro suivant :

Marc Fortin, MD, pneumologue
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : (418) 656-8711

COMMISSAIRE AUX PLAINTES

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec :

La commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-4945

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES DU PROJET DE RECHERCHE

Le comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ-UL a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. Une approbation éthique est obligatoire avant le démarrage du projet. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.



Titre du projet : **Résection endoscopique par laser versus dilatation dans la prise en charge de la sténose trachéale : essai randomisé multicentrique**

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

- J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.
- J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.
- Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement me sera remise.
- J'autorise le chercheur à informer mon médecin traitant de ma participation à ce projet et à lui transmettre les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique : Oui Non

Nom et signature du participant de recherche

Date

J'ai expliqué au participant de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

Je certifie qu'on a expliqué au participant de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le participant de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au participant de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date