

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juin 2010

ARIDOL, poudre pour inhalation en gélule
Boîte de 19 gélules avec inhalateur (CIP : 573 186-6)

PRAXIS PHARMACEUTICAL FRANCE

Mannitol

Code ATC : V04CX

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 19 août 2008 (Reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mannitol

1.2. Originalité

ARIDOL est le premier produit utilisé pour réaliser un test d'hyperréactivité bronchique ayant le statut de médicament. C'est le premier test qui fasse appel à l'inhalation d'une poudre. Il s'agit d'un test indirect de provocation bronchique : le mannitol en inhalation augmente l'osmolarité au sein des voies aériennes, entraînant la libération de différents médiateurs de la broncho-constriction (histamine, leucotriènes, prostaglandines...) à partir des cellules inflammatoires présentes dans les voies aériennes. Ces médiateurs agissent ensuite sur la musculature lisse des bronches dont ils provoquent la contraction.

1.3. Indication

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

ARIDOL est indiqué dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le Volume Expiratoire Maximum au cours de la première seconde (VEMS) basal est supérieur ou égal à 70% des valeurs théoriques. »

1.4. Posologie

« Chez l'adulte

Les gélules dans la trousse ARIDOL sont en nombre suffisant pour un test complet à la dose maximale chez un adulte. L'opérateur dispose les gélules, une à une, suivant une séquence pré-établie, dans le compartiment de l'inhalateur et les ouvre en enfonçant les deux boutons latéraux du dispositif. La poudre de mannitol ainsi libérée de la gélule peut être inhalée par le patient. La réponse de l'arbre bronchique aux effets cumulatifs du mannitol inhalé est mesurée par les variations du VEMS à l'aide d'un spiromètre. Une première mesure spirométrique est effectuée à vide, avant de procéder à la provocation par le mannitol de façon à déterminer le VEMS basal. On la répète pour s'assurer que ce VEMS basal est reproductible.

Pour le test proprement dit, le patient doit être assis confortablement de façon à pouvoir inspirer librement. On lui pose un pince-nez pour que la respiration se fasse seulement par la bouche. On demande au patient d'expirer tout l'air qu'il a dans les poumons. On lui tend alors l'inhalateur et on lui demande de faire une inspiration profonde, rapide et contrôlée. On met en route un chronomètre au moment de cette inspiration et l'on demande au patient de retenir son souffle pendant cinq secondes avant d'expirer. Soixante secondes plus tard, on demande au patient de souffler dans le spiromètre ; on fait successivement deux mesures de VEMS et l'on retient seulement la plus élevée des deux valeurs obtenues.

L'opération commence avec la gélule sans mannitol pour la détermination du VEMS basal. Elle est répétée ensuite en faisant inhaler successivement les gélules à 10 mg, puis 20 mg, 40 mg de mannitol. Les doses supérieures à 40 mg sont obtenues en faisant inspirer successivement au patient le contenu de plusieurs gélules à 40 mg avant de procéder à une nouvelle mesure spirométrique.

L'exercice peut être répété jusqu'à une dose cumulative maximale de 635 mg de mannitol, ainsi qu'il ressort du tableau ci-dessous mais on l'arrête plus tôt si l'on obtient une réponse positive au test. La réponse est considérée comme positive :

- Si la valeur du VEMS mesurée est inférieure au VEMS basal de 15% ou davantage, ou
- Si la valeur du VEMS à une dose donnée de mannitol est inférieure de 10% ou plus à la valeur mesurée à la dose immédiatement précédente

Augmentation par paliers des doses de mannitol lors d'un test de

provocation bronchique par ARIDOL			
Dose n°	Dose (mg)	Dose cumulative (mg)	Gélules par dose
1	0	0	1
2	5	5	1
3	10	15	1
4	20	35	1
5	40	75	1
6	80	155	2 x 40 mg
7	160	315	4 x 40 mg
8	160	475	4 x 40 mg
9	160	635	4 x 40 mg

Exemples de réponses positives au test:

- Diminution du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 3 : 8%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 4 : 16%
La diminution totale par rapport au VEMS basal est de **16%** ($\geq 15\%$), le test est donc positif.

- Diminution du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 3 : 14%
La diminution entre deux doses successives est donc de **11%** ($\geq 10\%$), le test est donc positif.

La plupart des patients récupèrent sans traitement après un test de provocation au mannitol. Néanmoins, si le test de provocation est positif ou s'il y a une gêne respiratoire importante, on administrera au patient une dose standard de β 2-agoniste par inhalation pour accélérer la récupération. Une dose de β 2-agoniste peut aussi être utile pour accélérer la récupération chez certains sujets pour lesquels la réponse au test a été négative. Après administration d'un β 2-agoniste, le VEMS revient généralement à sa valeur basale en 10-20 minutes. Par précaution, on surveillera les patients jusqu'à ce que leur VEMS soit revenu à la valeur basale ($\pm 5\%$).

Chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans)

Le test Aridol ne doit pas être pratiqué chez l'enfant de moins de 6 ans car il n'est pas possible d'obtenir des mesures spirométriques reproductibles à cet âge. Les données disponibles sur l'utilisation d'ARIDOL chez les patients âgés de 6-18 ans étant limitées, l'utilisation d'ARIDOL n'est pas recommandée dans cette population.

Calcul du PD15

La dose de mannitol provoquant une chute du VEMS de 15% ou davantage, désignée PD15 (« *Provocative dose to produce a 15 % fall in FEV1* ») est calculée par rapport au VEMS basal obtenu avec la capsule de 0 mg de mannitol. »

1.5. Propriétés pharmacologiques

Le test à l'ARIDOL est un test indirect de provocation bronchique : le mannitol en inhalation augmente l'osmolarité au sein des voies aériennes, entraînant la libération de différents médiateurs de la broncho-constriction (histamine, leucotriènes, prostaglandines...) à partir des cellules inflammatoires présentes dans les voies aériennes. Ces médiateurs agissent ensuite sur la musculature lisse des bronches dont ils provoquent la contraction.

Ce test diffère des tests directs qui utilisent des agents pharmacologiques tels que la métacholine qui, agissant directement sur des récepteurs spécifiques de la musculature bronchique, provoquent une broncho-constriction.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V	Divers
V04	Agents diagnostiques
V04C	Autres agents diagnostiques
V04CX	Autres agents diagnostiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ARIDOL est le seul médicament ayant une indication à visée diagnostique pour la réalisation des tests d'hyperréactivité bronchique.

2.3. Autres produits ou techniques à même visée diagnostique

Il existe d'autres tests utilisées d'hyperactivité bronchiques suivant des modalités diverses :

- test à la métacholine
- test d'hyperventilation eucapnique
- test d'exercice physique intense
- test à l'AMP (adénosine monophosphate)
- test à l'eau salée hypertonique (solution de chlorure de sodium à 4,5%)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- 6 études de phase II ayant comparé le test au mannitol aux autres tests de provocation bronchique
- 1 étude de phase III ayant comparé le test au mannitol au test à l'eau salée hypertonique.

3.1. Efficacité

Etudes de phase II

Test au mannitol versus test à l'eau salée hypertonique : Anderson (1997)¹

L'étude a été effectuée sur 43 patients asthmatiques non-fumeurs sélectionnés car répondeurs au test à l'eau salée hypertonique. Sept sujets sains ont également été inclus pour servir de témoin. Le critère de jugement principal était la réduction du VEMS en réponse à la provocation bronchique. Le test était considéré comme positif si cette réduction atteignait 15% du VEMS basal (avant provocation) pour le mannitol en poudre et de 20% pour l'eau salée hypertonique.

Sur les 43 patients ayant réagi positivement au test à l'eau salée hypertonique, 42 ont réagi positivement au mannitol en poudre. Aucun des sujets sains, non-asthmatiques, soumis au test n'a répondu au test au mannitol jusqu'à la dose cumulative maximale prévue par le test (635 mg).

Après administration d'un bronchodilatateur, le retour au VEMS basal a été obtenu en 20 min et en l'absence de bronchodilatateur, le VEMS a été restauré à 95% de la valeur basale après 1 heure.

¹ Anderson et al. A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1997;156:758-765.

Test au mannitol versus test par hyperventilation et/ou test par exercice physique intense : Brannan (1998)²

Cette étude a inclus 36 patients atteints d'asthme à l'effort, âgés de 18 à 40 ans ayant une hyperréactivité bronchique mise en évidence par un test d'exercice intense (n = 23), par test d'hyperventilation eucapnique (n = 28) ou par les deux (n = 15). Tous les patients ont été soumis au test au mannitol en poudre jusqu'à obtention d'une réduction de 15% du VEMS basal (ou jusqu'à une dose cumulée de 635 mg de mannitol).

Le test au mannitol a été positif chez 22 des 23 patients ayant réagi positivement au test d'exercice intense et chez les 28 patients ayant réagi positivement au test d'hyperventilation eucapnique.

Test au mannitol versus test à la métacholine : Bramann (2000)³

Cette étude a inclus 24 enfants asthmatiques ayant eu une réduction de 20% du VEMS basal à l'inhalation de métacholine à la concentration de 16 mg/ml. Dix enfants sains, sans antécédents familiaux d'asthme ou de maladie respiratoire importante et n'ayant pas répondu à l'inhalation de métacholine ont été recrutés à titre de témoin.

L'étude avait pour objectifs de déterminer si les enfants réagissant à la métacholine répondaient aussi au test au mannitol, de vérifier la répétabilité du test et de comparer le temps nécessaire pour la réalisation des deux types de tests. Parmi les enfants asthmatiques, 9 ont effectué le test au mannitol à 2 reprises.

Sur les 24 enfants asthmatiques qui avaient répondu positivement à l'inhalation de métacholine, 21 ont aussi répondu au test au mannitol. La même réponse a été obtenue lors du 2^{ème} test. Aucun des enfants non-asthmatiques n'a réagi au test.

Le temps nécessaire à la réalisation du test a été en moyenne de 14 minutes avec le test au mannitol et de 29 minutes avec le test à la métacholine.

Test de spécificité pour l'hyperréactivité bronchique liée à l'asthme en comparaison avec le test à la métacholine : Porsbjerg (2007)⁴

Cette étude a été réalisée chez 16 sujets (26 à 46 ans) ayant répondu au test à la métacholine à l'inclusion mais n'étant pas asthmatiques. Les sujets ont été soumis au test à la métacholine, puis, à une semaine d'intervalle au test au mannitol.

Sur les 16 sujets, 15 ont réagi positivement au test à la métacholine mais pas au test au mannitol.

Test au mannitol versus test au monophosphate d'adénosine (AMP) : Currie (2003)⁵

Cette étude a inclus 15 patients ayant un asthme léger à modéré dont le VEMS avant les tests était supérieur à 60% de la valeur théorique.

Pour chacun des deux tests, la concentration provocatrice de produit responsable d'une réduction de 20% du VEMS basal avec le test à l'AMP (PD₂₀) et de 15% avec le test au mannitol (PD₁₅) a été déterminée.

L'analyse statistique a montré une forte corrélation entre les résultats des deux tests. Le coefficient de Pearson entre la PD₂₀ et la PD₁₅ a été de 0,80 (p<0,001). Entre la PD₁₅ et la PD₂₀, il a été de 0,83 (p<0,001).

Test de corrélation entre la réponse au test au mannitol et le degré d'inflammation bronchique en comparaison avec le test à la métacholine : Porsbjerg (2007)⁶

² Brannan JD et al. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation induced asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998;158:1120-1126

³ Brannan JD et al. Inhaled mannitol identifies methacholin-responsive children with active asthma. Pediatric Pulmology 2000;29:291-298

⁴ Porsbjerg C et al. Response to mannitol in asymptomatic subjects with airway hyperresponsiveness to methacholin. Clinical and Experimental Allergy 2007;37:22-28

⁵ Currie GP et al. Relationship between airway hyperresponsiveness to mannitol and adenosine monophosphate. Allergy 2003;58:762-766

Cette étude a été réalisée sur 53 patients asthmatiques (26 à 56 ans), non-fumeurs et ne prenant pas de corticoïdes inhalés. Le degré d'activité bronchique a été déterminé par le comptage des éosinophiles dans les expectorations, le dosage de NO expiré, les variations du débit expiratoire de pointe (DEP) et les réponses au questionnaire du « Global Initiative for Asthma » (GINA)⁷. La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire de Juniper (spécialement conçu pour les patients asthmatiques).

Sur les 53 patients, 34 ont réagi positivement au test au mannitol, 34 au test à la métacholine et 28 aux deux tests. Les réponders avaient un asthme mal contrôlé et une qualité de vie altérée alors que les non-réponders avaient moins de symptômes et une altération de la qualité de vie moindre.

Les facteurs de l'inflammation étaient augmentés chez les patients réponders aux deux tests :

- le taux de NO dans l'air expiré a été > 20 ppb chez 83% des patients réponders au test au mannitol et chez 88% des réponders à la métacholine ;
- le pourcentage d'éosinophiles dans les expectorations a été > 1% chez 70% des réponders au test au mannitol et chez 77% des réponders à la métacholine.

Chez les patients non réponders, 15% ont eu un taux de NO > 20 ppb et aucun n'a eu un pourcentage d'éosinophiles > 1%.

La corrélation entre la réponse au mannitol et le pourcentage d'éosinophiles (PD15 vs % d'éosinophiles : $r = -0,52$, $p < 0,05$) a été plus étroite qu'avec la métacholine (PD20 vs % d'éosinophiles : $r = -0,28$, NS).

La corrélation entre la réponse au mannitol et le taux de NO (PD15 vs NO expiré (ppb) : $r = -0,63$, $p < 0,05$) a été plus étroite qu'avec la métacholine (PD20 vs NO expiré (ppb) : $r = -0,43$, $p < 0,05$).

Etude de phase III

Test au mannitol versus test à l'eau salée hypertonique : Brannan (2005)⁸

Etude randomisée, en simple-aveugle (opérateur), en cross-over, réalisée chez des sujets asthmatiques et non-asthmatiques âgés de 6 à 83 ans ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du test au mannitol comparé au test à l'eau salée hypertonique (4,5%).

Les sujets asthmatiques devaient avoir un VEMS > 70% de la valeur théorique et les non-asthmatiques un VEMS > 80% de la valeur théorique. Aucun sujet ne devait avoir d'atteinte aiguë des voies respiratoires basses nécessitant une consultation ou d'autres pathologies pulmonaires aiguës ou chroniques incluant : fibrose pulmonaire, BPCO, emphysème, tuberculose, bronchiectasies, bronchite chronique et carcinome.

Avant les tests, les sujets devaient suspendre :

- les exercices physiques et la cigarette pendant 6 heures,
- la caféine, les bronchodilatateurs de courte durée d'action, le cromoglycate de sodium, le nédocromil de sodium pendant 8 heures,
- les corticoïdes inhalés seuls ou en combinaison avec un bronchodilatateur de longue durée d'action et les anticholinergiques de courte durée d'action pendant 12 heures,
- la théophylline pendant 24 heures,
- les anticholinergiques de longue durée d'action et les antihistaminiques pendant 72 heures et
- les antileucotriènes pendant 4 jours.

⁶ Porsbjerg C et al. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clinical and Experimental Allergy* 2007;38:43-50

⁷ Score de sévérité de l'asthme issu des recommandations GINA (1999) basé sur les symptômes, le VEMS et le DEP.

⁸ Brannan JD et al. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4,5 %) saline. *Respiratory Research* 2005;6:144-155

Pendant la durée de l'étude, les sujets étaient encouragés à ne pas modifier les doses de corticoïdes inhalés.

Les sujets ont été randomisés pour effectuer en premier l'un ou l'autre des tests qui ont été réalisés à 1 semaine d'intervalle.

L'opérateur ayant fait passer le premier test ne connaissait pas le statut asthmatique des sujets et l'opérateur ayant fait passer le deuxième test ne connaissait pas le statut asthmatique des sujets ni le résultat du premier test.

Pour le test au mannitol, le VEMS a été mesuré 60 secondes après chaque dose de mannitol (5, 10, 20, 40, 80, 160, 160 et 160 mg). Si le VEMS était diminué de 10%, la même dose était répétée. Le test était poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réduction du VEMS de 15% ou si une dose cumulative de 635 mg avait été administrée.

Pour le test à l'eau salée hypertonique, les sujets ont été exposés par nébulisation à une solution concentrée à 4,5% pendant 30 s, puis 1 min, 2 min, 4 min et 8 min. Le débit du nébulisateur ultrasonique devait être d'au moins 1,5 ml/min. Le VEMS a été mesuré 60 secondes après chaque exposition. Si le VEMS était diminué de 10%, la même durée d'exposition était répétée. Le test était poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réduction du VEMS de 15%.

Critères de jugement : sensibilité et spécificité du test au mannitol par rapport au test à l'eau salée.

Sensibilité : probabilité qu'un résultat positif au test au mannitol concorde avec un résultat positif au test à l'eau salée, c'est-à-dire la proportion de sujets positifs au mannitol par rapport au nombre total de sujets positifs à l'eau salée hypertonique.

Spécificité : probabilité qu'un résultat négatif au mannitol concorde avec un résultat négatif à l'eau salée hypertonique, c'est-à-dire la proportion de sujets négatifs au mannitol par rapport au nombre total de sujets négatifs à l'eau salée hypertonique.

Résultats :

Parmi les 592 sujets inclus et ayant terminé l'étude (sur 654 initialement recrutés), 82,3% (n = 487) étaient asthmatiques et 17,7% (n = 105) non-asthmatiques.

Chez les 378 sujets adultes asthmatiques, 50,5% avaient un asthme léger, 40% un asthme modéré et 9,5% un asthme sévère⁹.

Chez les 109 enfants asthmatiques, 22,0% avaient des symptômes classés comme non-fréquents, 17,4% des symptômes fréquents et 60,6% des symptômes persistants.

Chez les sujets diagnostiqués comme asthmatiques à l'entrée dans l'étude, 78,4% prenaient au moins un médicament de l'asthme, 27,7% prenaient un corticoïde inhalé seul et 38,5% en association avec un bronchodilatateur de longue durée d'action, 15,6% prenaient seulement un bronchodilatateur de courte durée d'action et 3 sujets prenaient seulement un bronchodilatateur de longue durée d'action. Seulement 1,7% prenaient un antileucotriène, 4,6% un anti-cholinergique et 2,2% du cromoglycate de sodium.

Les résultats des tests sont présentés dans le tableau 1.

Tests de sensibilité et de spécificité :

La sensibilité du test au mannitol par rapport à l'examen clinique a été de 59,8% et la spécificité de 94,5%.

Sur les 196 sujets ayant eu un test négatif au mannitol, 159 (81,1%) prenaient un corticoïde inhalé avant le premier test. Sur les 291 sujets positifs au mannitol, 204 (70,1%) prenaient un corticoïde inhalé avant le premier test.

Une analyse exploratoire a été réalisée pour exclure les sujets mannitol négatifs qui prenaient un corticoïde inhalé avant le premier test. En effet, le mannitol agissant en provoquant la libération des médiateurs de l'inflammation par les cellules inflammatoires, un traitement par corticoïdes inhalés avant le test peut perturber l'action du mannitol. Dans ces conditions, la sensibilité était 88,7% et la spécificité de 95%.

⁹ « National Asthma Council of Australia Management Handbook Guidelines »

La sensibilité du test à l'eau salée par rapport à l'examen clinique a été de 65,1% et la spécificité de 95,2%.

La sensibilité du test au mannitol par rapport au test à l'eau salée a été de 80,7% et la spécificité de 86,7%.

Tableau 1 : Résultats des tests

Paramètres	Test au mannitol	Test à l'eau salée hypertonique
Patients répondeurs : n (%)	296 (50,0)	322 (54,4)
Dose moyenne administrée chez les répondeurs	239,0 ± 135 mg	12,9 ± 11,3 ml
Dose moyenne administrée chez les patients non répondeurs	635,0 ± 0,9 mg	32,4 ± 6,3 ml
PD ₁₅	112,20 mg	5,01 ml
Moyenne de la réduction maximale du VEMS	21,0 ± 5,7 %	21,3 ± 5,9 %
Corrélation entre réponse et réduction maximale du VEMS (r)	0,62 (p < 0,001)	0,62 (p < 001)

3.2. Données complémentaires

Une étude publiée en 2009 par Sverrild et al¹⁰, a évalué l'efficacité diagnostique du test au mannitol dans une population de jeunes adultes tirés au sort dans le registre national d'état civil danois.

Les sujets tirés au sort ont reçu un questionnaire comportant 20 questions issues du programme de screening de l' « American College of Allergy, Asthma and Immunology » complété par des questions sur la consommation de tabac.

Lors d'une visite clinique, la fraction de NO exhalée et les paramètres de la fonction respiratoire de tous les participants ont été mesurés, un skin prick test et un test au mannitol ont été effectués et la réversibilité de la bronchoconstriction aux bêta-2 agonistes a été évaluée. Les participants sous traitement antiasthmatique (bêta-2 agonistes inhalés de courte ou longue durée d'action, anti-leucotriènes, bronchodilatateurs oraux et corticoïdes inhalés) devaient l'arrêter avant la visite clinique. Ils devaient répondre à un questionnaire sur les symptômes d'asthme basé sur les recommandations du GINA.

La procédure du test au mannitol était conforme à celle validée par l'AMM, le test étant arrêté après obtention d'une diminution d'au moins 15 % du VEMS basal or après administration d'une dose maximum de 635 mg.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été calculées pour la PD15.

Résultats :

Sur 1000 personnes tirées au sort, 978 ont pu être contactés, 448 (45,8 %) ont répondu en retournant le questionnaire et 238 (24,3 %) ont accepté de participer à l'étude.

Les participants étaient âgés de 18 ans en moyenne, 21,8 % étaient asthmatiques, 41,6 % atopiques, 46,2 % avaient une rhinite et 21,8% étaient fumeurs (> 1 cigarette/jour). Il n'y avait pas de différence entre les caractéristiques de ceux qui ont participé à l'étude et ceux qui ont participé seulement à la phase de screening, excepté pour le ratio homme/femme. Le VEMS moyen basal était de 97 % de la valeur théorique.

Les résultats du test en fonction du statut asthmatique sont présentés dans le tableau 2.

¹⁰ Sverrild A, Porsbjerg C et al. Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma : a population study. J Allergy Clin Immunol 2009;124(5):928-932

Tableau 2 : Résultats du test au mannitol

	Diagnostic d'asthme N = 51	Non asthmatique N = 187
Réduction de 15% du VEMS		
Test positif (%)	30 (58,8)	3 (1,6)
Test négatif (%)	21 (41,2)	184 (98,4)
PD15 (mg)		
Moyenne	250,2 ± 203,9	430,6 ± 29,9
médiane	197,3	436,5
% de réduction du VEMS		
Moyenne	14,7 ± 7,3	3,8 ± 4,1
Médiane	15,9	3,1

La spécificité a été de 98,4 % (IC_{95%} = [96,2 ; 99,4]) et la sensibilité de 58,8 % (IC_{95%} = [50,7 ; 62,6]).

Sur les 33 participants ayant répondu positivement au test, 30 avaient un diagnostic d'asthme soit une valeur prédictive positive de 90,9 % (IC_{95%} = [78,4 ; 96,8]).

Sur les 205 participants ayant répondu négativement au test, 184 avaient un diagnostic d'asthme négatif soit une valeur prédictive négative de 89,8 % (IC_{95%} = [87,7 ; 90,7]).

3.3. Tolérance

Dans l'étude de phase III ayant comparé le test au mannitol et le test à l'eau salée hypertonique, les 646 sujets constituant la population en intention de traiter ont été inclus dans l'analyse de tolérance, 627 avaient effectué le test au mannitol et 636 le test à l'eau salée hypertonique. Les événements indésirables ont été relevés le jour du test et pendant une période de 7 jours après le test.

L'événement indésirable le plus fréquemment observé après le test au mannitol a été une céphalée ($\geq 1/10$).

Les autres événements indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ont été : douleurs pharyngiennes, toux (ayant nécessité d'interrompre le test), rhinorrhée, irritation de la gorge, rhinopharyngites, infection des voies respiratoires hautes, aggravation de l'asthme, dyspnée, nausées, douleur abdominale haute, diarrhée, vomissements, fatigue, oppression thoracique et douleurs rachidiennes.

Ces événements indésirables ont été observés de façon similaire avec le test à l'eau salée hypertonique.

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave.

Les données de pharmacovigilance après commercialisation d'ARIDOL (période du 28 avril 2008 au 20 avril 2009) n'ont pas fait apparaître d'effets indésirables supplémentaires par rapport à ceux mentionnés dans le RCP.

3.4. Conclusion

Des 6 études de phase II comparatives réalisées sur de petits effectifs, il ressort que le test au mannitol chez des patients, enfants ou adultes, pour lesquels le diagnostic d'asthme a été établi, a des résultats concordants pour mettre en évidence l'hyperréactivité bronchique avec ceux des autres types de tests disponibles (métacholine, eau salée hypertonique, AMP, hyperventilation eucapnique, exercice physique intense). Ces études ont également montré une bonne reproductivité des résultats, une bonne corrélation avec le degré d'inflammation bronchique et une spécificité pour l'hyperréactivité bronchique liée à l'asthme. Le temps nécessaire à la réalisation des tests mesuré dans une étude, a été en moyenne plus court avec le test au mannitol qu'avec le test à la métacholine (14 minutes vs 29 minutes). La récupération du VEMS initial après le test au mannitol a été plus rapide après l'administration d'un bronchodilatateur de courte durée d'action (20 min vs 1 heure sans bronchodilatateur).

Dans l'étude de phase III, randomisée, en simple-aveugle (opérateur), en cross-over, ayant comparé le test au mannitol au test à l'eau salée hypertonique chez 592 sujets enfants et adultes asthmatiques et non-asthmatiques, la sensibilité du test au mannitol par rapport au test à l'eau salée a été de 80,7% et la spécificité de 86,7%. Pour le test au mannitol, la sensibilité du test par rapport à l'examen clinique a été de 59,8% et la spécificité de 94,5%.

Une analyse exploratoire a été réalisée pour exclure les sujets mannitol négatifs qui prenaient un corticoïde inhalé avant le premier test (le mannitol provoque la libération des médiateurs de l'inflammation par les cellules inflammatoires). Dans ces conditions, la sensibilité a été de 88,7% et la spécificité de 95% par rapport à l'examen clinique.

Dans cette étude, les événements indésirables survenus au cours des tests et pendant une période de 7 jours après les tests ont été similaires pour le test au mannitol et pour le test à l'eau salée hypertonique, principalement, céphalée, nausées, douleurs pharyngiennes et toux ayant pu nécessiter l'arrêt du test.

Dans une étude publiée en 2009 par Sverrild et al, l'efficacité diagnostique du test au mannitol a été confirmée dans une population de 238 jeunes adultes (18-24 ans) tirés au sort dans le registre national d'état civil danois. Avant la réalisation du test, le statut asthmatique a été déterminé pour chaque participant lors d'une visite clinique. Le diagnostic d'asthme a été posé chez 51 des 238 participants. Ces derniers devaient suspendre leur traitement de l'asthme avant le test. La sensibilité du test a été de 58,8 % (IC_{95%} = [50,7 ; 62,6]) et la spécificité de 98,4 % (IC_{95%} = [96,2 ; 99,4]). La valeur prédictive positive a été de 90,9 % (IC_{95%} = [78,4 ; 96,8]) et la valeur prédictive négative de 89,8 % (IC_{95%} = [87,7 ; 90,7]).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hyperréactivité bronchique est une tendance du muscle lisse de l'arbre bronchique à se contracter plus intensément en réponse à un stimulus donné par rapport à la réponse obtenue chez des individus normaux. Elle est présente chez quasiment tous les patients asthmatiques et fréquemment associée à la rhinite allergique. Elle peut être aussi associée à des pathologies non respiratoires (insuffisance cardiaque, maladies inflammatoires digestives, reflux gastro-oesophagien, maladies systémiques). Les symptômes de l'hyperréactivité bronchique sont banals, consistant en une dyspnée, éventuellement sibilante et une toux irritative.

Cette spécialité est à visée diagnostique.

Intérêt de santé publique :

ARIDOL est un produit de diagnostic de l'hyperréactivité bronchique. Cette hyperréactivité peut être associée à un asthme. Le diagnostic d'asthme repose sur la clinique, la spirométrie. Les tests d'hyperréactivité bronchique ne sont utiles qu'en cas de diagnostic douteux. Le fardeau est donc au mieux faible.

L'amélioration du diagnostic de l'asthme n'est pas un besoin de santé publique.

Compte tenu des autres tests d'hyperréactivité bronchique existants et au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'amélioration du diagnostic de l'asthme par ARIDOL.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ARIDOL.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Les données fournies concernent uniquement des patients asthmatiques.

La mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique par un test de provocation peut être utile en cas de diagnostic douteux d'asthme.

Il existe des alternatives qui n'ont pas le statut de médicament, principalement le test à la métacholine.

En l'absence de données précises sur la population concernée par l'indication, le service médical rendu par ARIDOL est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ARIDOL, poudre pour inhalation en gélule, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de l'hyperréactivité bronchique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hyperréactivité bronchique est associée à des affections respiratoires comme l'asthme et la rhinite mais pas exclusivement.

Le diagnostic de l'asthme repose sur l'examen clinique et la spirométrie. Bien qu'il n'existe pas de recommandations spécifiques, un test de provocation d'hyperréactivité bronchique peut être utile au diagnostic en cas d'asthme douteux.

Dans la rhinite allergique, le test permet de mettre en évidence une hyperréactivité bronchique associée qui peut sous-tendre un asthme ou qui pourrait évoluer vers un asthme.

Il existe différents types de test d'hyperréactivité bronchique : test à la métacholine utilisé le plus couramment, test à l'eau salée hypertonique, test à l'AMP, test d'exercice physique intense, test d'hyperventilation eucapnique. ARIDOL est un test d'hyperréactivité bronchique supplémentaire qui se différencie des autres tests par son statut de médicament et une administration par inhalation d'une poudre de mannitol présentée sous forme de kit ne nécessitant pas de matériel supplémentaire.

4.4. Population cible

La population des patients nécessitant un test de provocation d'hyperréactivité bronchique est difficile à estimer dans la mesure où il n'existe pas de données épidémiologiques relatives à ces patients et où l'enregistrement de cet acte dans le PMSI n'est pas obligatoire.

Selon le laboratoire, la population cible d'ARIDOL devrait se situer entre 12.000 et 20.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.