



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg (CT-20309) - PANPHARMA - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour ce CHLORURE DE METHACHOLINE. Nous avons une présentation par le chef de projet, comme expert, Laurent Plantier, on le fait rentrer.

(Laurent Plantier rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il vient de rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Plantier en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Plantier. Merci de vous être libéré pour être avec nous. Nous aurons aussi comme rapporteur Serge Kouzan, et nous avons aussi Cédric Carbonneil avec nous, qui parlera de l'aspect acte, peut-être après le chef de projet. Je ne sais pas comment vous vous êtes arrangés. Je laisse commencer le chef de projet. Ensuite, peut-être Cédric, ensuite on passera la parole au rapporteur.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. La commission examine la demande d'inscription du CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA, la base de methacholine. C'est une demande d'instruction uniquement à l'hôpital.

Ce produit est indiqué dans le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant d'au moins 5 ans en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection. C'est une AMM qui a un peu plus de deux ans, du 8 janvier 2021. Cette AMM a été octroyée sur un dossier uniquement bibliographique, qui se base sur l'usage médical bien établi de la methacholine dans l'Union européenne.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR V dans la stratégie diagnostique de cette hyperréactivité bronchique et pas d'ISP.

Le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique est caractérisé par une augmentation de la sensibilité des voies aériennes à différents stimuli, qui provoque plusieurs anomalies pulmonaires. Cette hyperréactivité est principalement retrouvée dans l'asthme, mais aussi dans d'autres pathologies pulmonaires diverses, et chez des patients qui ont subi une transplantation. Ce test vise à mettre en évidence cette hyperréactivité bronchique, qui peut être directe ou indirecte selon le produit ou le type de test qui est utilisé.

Parmi ces tests de diagnostic de l'hyperréactivité bronchique, on peut utiliser le test de provocation à la methacholine, qui est un test direct non spécifique. Son utilisation repose sur cette activité de la methacholine, qui est parasymphomimétique sur des récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique. Cela provoque une contraction du muscle lisse bronchique et donc une baisse du VEMS. Ce test à la methacholine, qui utilise le produit dont on examine aujourd'hui la demande d'inscription consiste à faire inhaler au patient des doses

croissantes de methacholine jusqu'à une dose cumulée maximale qui est à 1 600 microgrammes. On effectue une spirométrie entre chaque augmentation de dose, et quand on observe une diminution de 20 % du VEMS, on arrête.

Le résultat est négatif, quand il y a une réduction du VEMS de moins de 20 %, après l'administration de toutes les doses, c'est-à-dire quand on arrivait à la dose cumulée maximale de 1 600 microgrammes.

Il faut noter qu'aujourd'hui, la methacholine est commercialisée par l'AP jusqu'à la fin du mois. Après, il n'y en aura pas d'autres. La seule methacholine qui pourrait être sur le marché, c'est celle de PANPHARMA.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Cédric, je te passe la parole.

M. CARBONNEIL, pour la HAS. - Juste deux éléments. D'une part, ce médicament fait l'objet d'un examen préalable en commission d'évaluation diagnostique qui a souligné le fait que l'on n'a pas fondamentalement des données de qualité assez historiques. Je laisserai de toute façon les experts se positionner sur cet aspect.

Ce qui a été pris en considération, c'est, comme l'a souligné le chef de projet, l'usage historique et installé qui nous a été confirmé par l'ensemble des professionnels que nous avons consultés, et également la place dans les diverses recommandations de prise en charge diagnostique de l'asthme.

Très clairement, au niveau de la commission, on aurait souhaité pouvoir disposer d'études de performance diagnostique plus robustes, mais étant donné son utilisation parfaitement bien installée et du besoin qui a été souligné par les professionnels, de la mention systématique dans les différentes recommandations d'intérêt. Étant donné aussi le fait que ce qui nous a été souligné, c'est que cette nouvelle présentation est sous forme d'ampoules, contrairement à la formation précédente commercialisée par l'AP, qui était sous forme de poudre, qui serait beaucoup plus facile à utiliser par les pneumologues. La commission a rendu un avis favorable sur le dossier, qui avait été transmis.

Par ailleurs, autre point, la methacholine est nécessaire dans le cadre du test à la methacholine, donc de l'acte professionnel. Cet acte aujourd'hui est déjà inscrit aux nomenclatures, mais il n'est pas tarifé. Par conséquent, nous avons sollicité la CNAM pour savoir derrière quels étaient les éléments nécessaires pour cette tarification. Elle nous a indiqué qu'elle se baserait uniquement sur l'avis de la commission de la transparence, si celui-ci s'avérait favorable pour pouvoir lancer le processus de tarification de cet acte sur la base de l'avis qui sera rendu.

Voilà pour les éléments que j'avais à vous transmettre.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Monsieur Plantier, on vous laisse la parole.

M. PLANTIER. - Bonjour à toutes et à tous. Je vous remercie de m'avoir invité et de me faire confiance pour cette expertise. Je vais juste vous montrer trois ou quatre diapositives pour

vous rappeler la place de ce test dans les stratégies diagnostiques. Je crois que l'essentiel a été dit par notre collègue juste avant. C'est un test qui est bien installé, dont la place est reconnue par toutes les recommandations internationales, donc il ne fait vraiment aucun débat.

Ce que j'accueille avec beaucoup de satisfaction, c'est qu'on envisage d'accorder une tarification à l'acte qui, effectivement, dans la pratique, restreint cet examen, à l'heure actuelle, aux services hospitaliers. Le privé ne le fait pas du tout, et c'est dommage.

L'essentiel des diapositives, ce sont les recommandations GINA, *Global initiative for asthma*, un consortium international qui écrit la bible sur l'asthme.

En gros, l'intérêt de ce test, c'est le diagnostic de l'asthme. Il n'y en a pas d'autres. C'est-à-dire qu'il y a une positivité du test dans d'autres maladies, mais typiquement, dans ces autres maladies, on a déjà le diagnostic avant et ça n'a pas d'intérêt. L'intérêt de ce test se restreint vraiment uniquement à faire le diagnostic positif ou négatif de l'asthme. Or l'asthme est une maladie qui est définie par des symptômes.

Dans la définition de l'asthme, il y a d'une part les symptômes, et d'autre part, un critère fonctionnel qui est une limitation variable des flux respiratoires. Il y a des tas de façons de mettre en évidence la limitation variable des flux respiratoires. L'une d'entre elles, ce sont les tests de provocation.

Pour vous donner une idée, ici c'est l'algorithme qui est proposé pour le diagnostic de l'asthme par GINA. En gros, on part d'un patient qui a des symptômes. S'il n'y a pas de symptômes, tout cela n'a aucun intérêt. Globalement, si on n'a pas un diagnostic facilement avec une spirométrie simple pour un test de broncho-dilatation, on peut mettre en place d'autres tests qui vont permettre de confirmer le diagnostic. Parmi ces autres tests, on va trouver les tests de provocation bronchique directe ou indirecte, qui vont permettre de renforcer ou d'infirmer le diagnostic pré-test de l'asthme.

Dans le cadre toujours du GINA, cet arbre est important à montrer, parce qu'il correspond à la stratégie diagnostique pour traiter les asthmes difficiles ou sévères. L'asthme difficile ou sévère dans le paysage pneumologique actuel, c'est une problématique qui est importante. Parce que les laboratoires pharmaceutiques arrivent régulièrement sur le marché avec de nouvelles biothérapies, des nouveaux anticorps monoclonaux, qui sont des médicaments qui sont extrêmement efficaces, qui sont aussi coûteux. Vous imaginez bien qu'il y a en permanence une tentation d'étendre le champ de la prescription de ces médicaments qui s'adressent à des patients qui ont un asthme sévère.

Si l'on regarde la toute première étape de la prise en charge d'un patient atteint d'asthme sévère selon les recommandations internationales, il s'agit de confirmer le diagnostic. C'est là que tout l'intérêt du test se trouve en réalité : c'est d'affirmer qu'un patient est atteint effectivement d'un asthme, avant de considérer qu'il a un asthme sévère et qu'il va relever d'une prescription de médicaments d'exception et coûteux.

Dans le cadre des recommandations françaises qu'on avait rédigées avec la société de pneumologie en 2018, on a retenu que le test de provocation bronchique était indiqué devant une probabilité pré-test d'asthme intermédiaire. Il y a une dimension de jugement clinique avant de prescrire cet examen. Dans la mesure où si la probabilité pré-test d'asthme est très faible, un test positif ne permettra pas d'affirmer le diagnostic et à l'inverse, si elle est très forte, on ne tiendra de toute façon pas compte d'un test négatif. L'intérêt de ce test, c'est pour un patient qui a une probabilité clinique pré-test d'asthme, considéré comme intermédiaire par quelqu'un qui connaît le sujet, par un pneumologue.

En termes d'interprétation, on tiendra compte d'une possibilité très franche du test, c'est-à-dire un patient dont le VEMS va chuter pour des doses faibles de methacholine, où là, on pourra avec confiance confirmer le diagnostic, et à l'inverse, un test négatif permettra dans ce contexte d'éliminer raisonnablement un asthme, sous réserve que le test ait été fait pas trop à distance des symptômes ou de l'introduction d'un traitement.

Je ne vais pas en dire plus. J'imagine que cette commission doit avoir un agenda très chargé pour la journée, donc je ne vais pas vous faire perdre du temps. Je suis disponible pour vos questions si vous le souhaitez.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Auparavant, je vais passer la parole à Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Bonjour j'avais six diapos, mais cela va se réduire à la portion congrue. Je vais juste dire deux ou trois trucs, mais qui ont déjà été dits. C'est un test qui n'est pas spécifique. Il y a différents types de tests. Il y avait à un certain moment un test avec l'inhalation de mannitol qui avait été validée par la commission transparence il y a une dizaine d'années. On nous l'avait présenté dans les hôpitaux, mais il n'a jamais été commercialisé. Peut-être était-ce dû au coût du médicament par rapport au test à la methacholine, et au fait également que c'est un stimulus d'un autre type, plutôt indirect, qui avait un champ d'application plus restreint. En ce qui concerne le test, on n'a que la methacholine dans ce type de test.

C'est un test qui n'est absolument pas spécifique. La moitié des cas, quand on a un test positif, ce n'est pas un asthme. C'est un test qui n'a pas 100 % de sensibilité. Il y a des faux négatifs dans 10 à 30 %. Le diagnostic de l'asthme repose en premier sur la clinique et la clinique est vraiment reine. Quand on vieillit, on se rend compte que la clinique est de plus en plus reine, et que les tests complémentaires ne sont que complémentaires. C'est vrai qu'en pratique courante, le test est peu utilisé, y compris pour faire les diagnostics différentiels.

Parce que les diagnostics différentiels, que ce soit les dysfonctions des cordes vocales, le syndrome d'hyperventilation inappropriée se diagnostiquent d'une autre manière, avec encore une fois un poids majeur de la clinique.

Ici, j'ai exprès décalé l'axe ERS 0.13.53 enregistrement 2 de 2022, la place éventuelle du test à la methacholine, vous voyez que c'est dans l'avant-dernière ligne, après la clinique, etc., la spirométrie. Si la spirométrie est négative, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de baisse, si le VEMS est

normal et qu'il n'y a pas de variabilité ou de réversibilité, le test à la methacholine est un des moyens de provocation que l'on peut envisager.

En ce qui concerne la valorisation, le dossier qu'on a actuellement, c'est juste un dossier de refus de la littérature. Comme je le disais, il y a 10 ans, le mannitol avait été vu par la commission transparence qui avait donné un SMR modéré, une ASMR V, et on ne l'a jamais eu à disposition dans les hôpitaux. Comme il s'agit non pas d'un nouveau médicament, mais d'une nouvelle forme pharmaceutique industrielle par rapport à la disponibilité actuelle, qui est une préparation faite par la pharmacie centrale des hôpitaux, la valeur ajoutée, ce qui concerne la molécule est non existante, donc cela ne peut être qu'une ASMR V.

En ce qui concerne le SMR, il y a une discussion de mon point de vue à faire, mais qui sera faite après, je suppose, Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Non, on le fait maintenant.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Le SMR avait été donné modéré au mannitol. Je me pose la question, soit de lui donner un SMR modéré, soit un SMR important, parce que c'est un test qui a un spectre d'utilisation plus large, c'est un test direct, et qui est plus large aussi dans les recommandations, en particulier les *guidelines* françaises qui ont été faites en 2018 sous l'égide de Monsieur Plantier ici présent. Donc, soit modéré, soit important. Je pencherai plutôt pour important, mais c'est à discuter.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Sans parler du niveau de SMR, mais l'alignement sur le mannitol en 2010, à la fois sur le côté mannitol et sur le côté 2010, me paraît peu robuste. On peut se détacher de cet élément.

On a des questions de Clémence Basse.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT. - Bonjour, j'ai deux questions pour les deux experts. Première question : chacun a un peu répondu, mais je n'ai pas bien compris la conclusion finale. Ce test changerait-il la pratique et changerait l'introduction de médicaments derrière ? Ou finalement, se base-t-on surtout sur la clinique pour savoir s'il y a l'hyperréactivité bronchique ? De toute façon, les tests ne sont pas toujours fiables, il y a des faux négatifs ou des faux positifs. Avoir ce test, pensez-vous que cela changerait vraiment les pratiques ? Peut-être qu'il y a des recommandations qui vont dans ce sens et qui ne sont peut-être pas toujours appliquées, et qui le seraient plus, je ne sais pas. Première question : l'impact.

Deuxième question, ce test, qui si j'ai bien compris, provoque une diminution du VEMS. On ne peut pas vraiment dire ça, mais une sorte de fausse mini-crise d'asthme ou très transitoire. Peut-il y avoir une conséquence immédiate ? Faut-il un antidote ? Ou n'est-on pas du tout inquiet pour l'utilisation de ce test ?

M. PLANTIER. - Je vais répondre d'abord à la deuxième question. La sécurité, c'est extrêmement sûr la methacholine. Il n'y a aucun cas d'effets adverses sévères rapportés dans la littérature. C'est un stimulus broncho-constricteur qui est strictement chimique. On ne l'antagonise pas avec des anticholinergiques, mais en gros, l'administration de bêta-2

mimétiques permet de rétablir totalement le VEMS à sa valeur de départ. En termes de sécurité, il n'y a aucun problème. On a un recul énorme avec ce test.

Après, pour votre première question, c'est-à-dire pour l'impact sur la pratique, il faut comprendre que les recommandations actuelles sont construites, entre autres, sur la disponibilité de ce test. C'est complètement tautologique. C'est sûr que si on supprimait la methacholine, ça changerait la pratique, c'est sûr. Après, l'introduire, ça ne changera pas puisque par définition, ça fait partie de la pratique courante actuelle.

Après, juste pour éclairer un peu ce point, on peut tout de même signaler que quand on veut faire rentrer un patient dans un essai thérapeutique pour l'asthme sévère, il faut être capable de démontrer qu'il a effectivement une variabilité des flux respiratoires. Une des façons dont on peut démontrer ça pour rentrer notre patient dans un essai, qui est tout de même le critère le plus robuste, le plus solide pour affirmer qu'il a de l'asthme, cela en fait partie.

Après, c'est clair que si vous regardez ce que font les cliniciens en pratique, il y a des gens qui vont prescrire des médicaments anti-T2 ciblant en l'asthme, extrêmement coûteux au long cours à des gens qui ont des symptômes respiratoires sans avoir jamais démontré que le patient avait effectivement un asthme. Faut-il encourager cette attitude ? Je ne suis pas sûr. Je pense au contraire qu'il faut encourager les gens, avant de prescrire pendant des années des biothérapies qui sont facturées 1 000 ou 2 000 euros par mois, d'avoir un diagnostic de certitude.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si je peux appuyer cette dernière insertion, j'ai vu ça dans ma pratique courante, des gens qui font un diagnostic à la va-vite, embrayent sur les biothérapies sans aucun résultat.

Je voudrais aussi souligner dans ma pratique que huit asthmes sévères sur dix qui m'étaient adressés en consultation de recours, les gens ne savaient pas se servir de leur dispositif. Personne ne leur avait montré. J'appuie totalement le fait qu'il ne faut absolument pas que les tests, faits ou pas faits, se substituent à la clinique parce que le diagnostic de l'asthme ne repose pas simplement sur l'existence d'une dyspnée.

D'autre part, je voulais redire aussi, souligner ce qu'a dit Monsieur Plantier, on ne parle pas de l'introduction d'un nouveau test. On parle juste du maintien de ce test par substitution d'un médiateur qui ne sera plus fabriqué à la fin de ce mois, si j'ai bien compris.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M. PLANTIER.- Pour finir et aller dans le sens de Monsieur Kouzan, effectivement, quand la clinique permet de prendre la décision avec une quasi-certitude, on n'a pas besoin de tests complémentaires. L'intérêt du test à la methacholine, c'est quand la probabilité clinique est intermédiaire. On n'est pas capable, sur la base des éléments de première ligne, c'est-à-dire l'examen clinique et les mesures de flux expiratoires les plus simples, c'est-à-dire la spirométrie ou le débit expiratoire de pointe. Si là, on n'a pas la réponse, c'est important, avant de rentrer dans une démarche thérapeutique plus courte, coûteuse et de long cours, d'avoir un diagnostic de certitude.

Mais, c'est peut-être important de le préciser, ce n'est pas un test qui s'adresse à l'ensemble des asthmatiques, c'est un test qui s'adresse aux asthmatiques, aux gens chez qui la probabilité clinique est intermédiaire. Quand on dit « probabilité clinique » ça intègre la présentation et les symptômes, l'histoire des antécédents, la réponse au traitement de première ligne qui a été proposé et les éléments de mesure dont on dispose jusque-là, c'est-à-dire incluant la spirométrie. C'est un examen qui s'adresse à une petite minorité d'asthmatiques, mais qui reste important chez ces patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Une seule question pour des questions de temps, Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci. On discute de la valorisation. On voit que ce produit, c'est parce qu'il est unique qu'on est un peu gêné. Mais en termes de valorisation, considérez-vous que c'est un piètre test, avec une sensibilité catastrophique et une spécificité qui l'est tout autant ? Je peux répondre à Serge qui dit c'est utilisé dans toutes les recommandations françaises et internationales, mais ce n'est pas parce que c'est la recommandation que c'est un excellent test. J'imagine que le niveau de preuve et de grade de recommandation vont être relativement bas. A ce moment-là, pour nous, en termes de valorisation, ça doit s'appuyer à ce niveau. C'est-à-dire le médicament a-t-il sa place ? Manifestement, oui. Pourrait-il être valorisé à hauteur de modéré à important ? Je ne suis pas convaincu. Je serai même plutôt pour un faible, vu la qualité du test.

M. PLANTIER.- Il ne faut pas qu'il y ait un malentendu sur le rendu de ce test. Le test de provocation bronchique à la méthacholine en réalité ne rend pas : oui ou non. C'est une mauvaise conception. Il donne un résultat quantitatif. Il donne la quantité de méthacholine qui provoque une chute importante du VEMS. Plus cette quantité est faible, plus la probabilité que le patient ait de l'asthme est élevée. C'est comme ça qu'il faut le comprendre, et c'est comme ça qu'il faut l'interpréter.

Je ne vous rejoins pas dans votre interprétation que la performance diagnostique est très faible. Ce n'est pas vrai. Tout dépend du rendu du test chez un patient individuel. Ce n'est pas un test oui/non. Ce n'est pas la glycémie qui est supérieure à 7 millimol, ou l'hémoglobine glyquée qui est supérieure à 6,5. C'est vrai que c'est un peu plus compliqué que ça.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important de préciser cette notion quantitative. OK. Monsieur Plantier, on vous remercie pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Nous vous souhaitons une bonne journée.

(M. Laurent Plantier quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé, Jean-Christophe. Tu peux poser ta question maintenant, on est encore Serge comme expert, mais il ne faut pas que l'on prenne de retard.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste savoir combien de fois, ou combien de tests dans ta pratique ? Et peut-être que Monsieur Plantier, c'est le même genre de question. Est-ce une fois tous les ans ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Ma réponse va vous influencer dans le mauvais sens. Le test à la methacholine est un test réservé à une minorité de cas, et il doit être réalisé par des gens qui ont l'habitude du test et de la préparation. Parce qu'en fait, la methacholine, il fallait le diluer. Les infirmières doivent faire des dilutions sans se tromper. Deuxièmement, elles ne le faisaient qu'une fois tous les 36 du mois. Résultat des courses dans un hôpital, un gros hôpital, comme l'hôpital de Chambéry, je ne l'ai jamais utilisé.

Par contre, quand il y avait la nécessité d'affiner le diagnostic, par exemple dans les asthmes professionnels, dont il n'a pas parlé, mais c'est un des créneaux d'utilisation du test, j'envoie le patient à Grenoble pour que l'ensemble du *workout diagnostic* soit réalisé. Là-bas, il y a le test à la methacholine.

Ma réponse est biaisée et va indûment vous dire ce test est nul. Pour faire un parallèle avec un autre test, c'est la scintigraphie de perfusion pour le diagnostic d'embolies pulmonaires. Quand il y a un trou dans une scintigraphie de perfusion, jamais ce n'est équivalent au diagnostic d'obstruction vasculaire. C'est toute la problématique des tests.

D'ailleurs, je me rappelle, quand j'ai commencé, quand j'avais 40 ans ou 50 ans, de lire les histoires de probabilités pré-test, post-test, je me suis rendu compte que c'est complètement contre-intuitif. De voir par exemple, si on fait une recherche de la bandelette de protéines pour une infection urinaire d'un enfant aux urgences, s'il n'y a pas d'infection, le test est nul. S'il y a une épidémie, le test est positif. Bref, tout cela pour dire qu'un test ne peut pas être étiqueté nul ou pas nul. C'est un test qui a sa place dans toutes les pratiques pneumologiques nationales. De considérer qu'il est de valeur faible, ce serait de mon point de vue un contresens.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Quand tu mesures la qualité d'un test, tu le mesures bien par rapport à certaines choses. Est-ce que ça élimine ? Est-ce que ça confirme ? etc. Cette valeur prédictive, tu ne peux pas l'effacer en disant elle n'est pas bonne, mais ça ne fait rien, je m'adapte avec. C'est ça qui va faire la différence de la qualité du test.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Non, la valeur prédictive dépend de la probabilité pré-test et également de l'incidence de la pathologie dans le chalon de population où tu le réalises. Si tu fais un test avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 50 % comme ça, chez la première personne venue, il est nul. Par contre, si tu as focalisé sur une probabilité pré-test, intermédiaire en plus, parce que c'est subtil, il ne faut pas que ce soit ni trop fort ni trop faible, ce test a un intérêt. Ce n'est pas non plus un test majeur, mais il a un intérêt. Si on donne une valorisation faible ou nulle, ça veut dire qu'on détruit une des échelles du triptyque diagnostic dans les asthmes douteux que je vous ai projetés tout à l'heure, où il y a le teste à la methacholine...

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Ce n'est pas parce qu'il est tout seul qu'il mérite d'être important, c'est ce que je veux dire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Les précisions de Serge et de Monsieur Plantier sont importantes en termes de cheminement qui conduit au test. Ce n'est pas chez tous les

patients, comme vient de dire Serge. D'autre part, l'aspect quantitatif qu'a précisé Monsieur Plantier est intéressant aussi, je trouve.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a parlé de sensibilité et de spécificité, cela sous-entend tout de même qu'il y a des seuils qui sont utilisés pour dire s'il y a un asthme ou pas. C'est ce que je n'ai pas compris.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui. Il y a un seuil, c'est 12 000 ou 16 000 milligrammes au-dessus.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve que c'est un peu contradictoire, parce que dans le dossier du laboratoire, ils insistent beaucoup sur le fait que cela permet surtout d'éliminer l'asthme, que les chiffres de sensibilité spécifique, et on comprend pourquoi. En même temps, l'expert a remis en cause le choix d'un seul, puisqu'il nous a dit qu'il fallait l'utiliser en continu. Il a dit que c'était un test quantitatif et non pas, donc il n'utilise pas le seuil.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si, il utilise le seuil.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il utilise le seuil, en nous disant que c'est un test quantitatif. Excusez-moi donc non...

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, il a dit que cela ne peut pas un oui/non, une réponse oui/non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai compris qu'il utilisait différentes doses pour gradée finalement, la réponse en fonction.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si on a un seuil, on fait des doses cumulées et si à la dose de 16 000 ou 12 000, je ne me rappelle plus, il n'y a pas de chute de l'asthme de plus de 20 %, on considère que le test est négatif et on s'arrête.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un seuil atteint par palier.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Voilà, mais c'est une cumulation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet, puis peut-être Cédric, après on arrête.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est le seuil maximal qui a 1 600, qui est la dose cumulée à 16 000 microgrammes. Je voulais ajouter pour répondre à la question de Jean-Christophe, vu les ventes de methacholine, qu'il y a aujourd'hui à peu près 7 000 à 8 000 tests qui sont réalisés par an, de mémoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notamment dans le cadre professionnel.

Un chef de projet pour la HAS.- Notamment dans le cadre professionnel. Vu le nombre de patients asthmatiques en France, c'est vrai que cela paraît très faible.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas un risque qu'ils soient mal interprétés, parce qu'étant donné ses qualités intrinsèques qui sont pour moi la sensibilité et la spécificité, même si les interprétations des valeurs prédictives, positives ou négatives, sont effectivement dépendantes de la inaudible 0.31.03 enregistrement 2, c'est là où tu as raison. N'y a-t-il pas un risque de mésusage de ce test dans des populations qui auraient justement des probabilités pré-test différentes de celles qui sont ciblées, et le fait qu'on diagnostique à tort un asthme du fait de ces mauvaises performances diagnostiques.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- De mon point de vue, il n'y a pas de risque de mésusage parce que ce nombre est stable depuis des dizaines d'années. C'est un test qui est réservé à des centres spécialisés qui ont une expertise pointue dans des domaines comme l'asthme professionnel, où Monsieur Plantier a un service d'EFR pointu au CHU de Tours. Je ne vois absolument pas ce test s'installer chez les pneumologues de cabinet.

Parce qu'en plus, c'est casse-pieds à faire, pour ne faut pas dire à un autre mot. Cela dure une demi-heure à une heure. Il faut faire des dilutions, il ne faut pas se tromper. Franchement, c'est un test vraiment très pointu. Je ne sais pas, c'est un peu comme faire une hypoglycémie pour mesurer l'hormone de croissance. Ce n'est pas fait sur un coin de table.

Je pense qu'il n'y a aucun risque de dérive. Pour moi, le risque de dérive, c'est la prescription des biothérapies sans faire d'examen d'anamnèse clinique correcte, et de passer 20 minutes à vérifier comment on se sert d'un dispositif inhalé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, Cédric.

M. CARBONNEIL, pour la HAS.- Je reçois tout à fait ce qui a été dit, sur le très faible risque de mésusages, sur le fait aussi que l'on est sur une population qui est très ciblée, puisque la probabilité pré-test va être basée sur beaucoup d'éléments, que ce soit la clinique, que ce soit les premiers tests qui ont été réalisés. On est vraiment sur un test qui est utilisé dans un cadre de double diagnostic, pour bien préciser les choses. C'est vraiment pour essayer de sortir de cette zone de probabilité, pré-test intermédiaire qui n'est pas confortable au niveau du diagnostic pour essayer de sortir pour obtenir un diagnostic plus fiable.

C'est vrai que les performances de base du test ne sont pas exceptionnelles, mais étant donné l'ensemble des éléments qui ont permis de documenter la probabilité des tests préalables, il remplit effectivement son office, vraiment sur la population très ciblée telle qu'elle a été évoquée. C'est en ce sens qu'il apporte tout de même une information, même si effectivement on n'est pas sur un test qui est extrêmement performant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le cadre est très restreint. OK, merci. On va s'arrêter là. On va voter. Le Bureau proposait la notion de SMR suffisant. Après, au vu de la discussion, je vous laisse voter sur le SMR et l'ASMR. Stéphanie, je te passe la parole.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants pour le niveau de SMR, 11 voix pour modéré, 8 voix pour important, 1 abstention. Pour le niveau d'ASMR, 19 voix pour le niveau V et 1 abstention. Donc SMR modéré, ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. On va passer à VECALMYS.

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous voulez, on peut adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si tu veux sans problème. OK, ça marche. Merci au chef de projet et à Cédric.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

chalon10

l'axe ERS.....

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire