



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 11 mai 2017

L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte



Rapport du jury
Texte court

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : GUY HANS

Secrétaire : HERMAN BEYERS (INAMI)

Experts : ERIC DEROM, ERIC MARCHAND

Représentant du groupe bibliographique : BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER, ALAIN VAN MEERHAEGHE

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres CEM : KRIS VAN HAECHT

INAMI : PIERRE CHEVALIER

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER, A. VAN MEERHAEGHE)

Experts (orateurs)

C. ARTOISENET, G. BRUSSELLE, D. CATALDO, W. JANSSENS, V. NINANE, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

11 mai 2017

L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte

Rapport du jury
Texte court

Composition du jury

Représentants des médecins

Marc Daenen (spécialiste)
Liesje Eyckmans (médecin généraliste)
Roger Kessler (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Philip Thibaut (médecin généraliste)
Georges Tragas (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Evelyn Macken
Bruno Meunier

Représentants des pharmaciens

Chantal Leirs
Lena Vandersteen

Représentants des paramédicaux

Daniël Schuermans

Représentants du public

Vic Nevelsteen
Tilly Tartaglia

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table de matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	1
INTRODUCTION	2
<i>i.1. Méthodologie de la réunion de consensus</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Aperçu des spécialités.....</i>	<i>5</i>
CONCLUSIONS	6
1. <i>Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique.....</i>	<i>6</i>
<i>Comment évaluer l'observance thérapeutique et comment l'améliorer ?</i>	<i>6</i>
<i>Quels indicateurs pour quels intervenants ?</i>	<i>6</i>
1.1. <i>Comment évaluer l'observance thérapeutique ?</i>	<i>6</i>
1.2. <i>Comment améliorer l'observance thérapeutique ?</i>	<i>8</i>
1.3. <i>Quels indicateurs pour quels acteurs ?</i>	<i>9</i>
2. <i>Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique.....</i>	<i>10</i>
<i>Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?.....</i>	<i>10</i>
3. <i>Pour l'asthme : Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité.....</i>	<i>12</i>
3.1. <i>Efficacité.....</i>	<i>12</i>
3.2. <i>Sécurité.....</i>	<i>12</i>
4. <i>Pour l'asthme : Quelle est la place des mab (anticorps monoclonaux anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5) dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité, durée du traitement.</i>	<i>13</i>
4.1. <i>Généralités</i>	<i>13</i>
4.2. <i>Mépolizumab.....</i>	<i>14</i>
4.2.1. <i>Efficacité</i>	<i>14</i>
4.2.2. <i>Sécurité.....</i>	<i>14</i>
4.2.2. <i>Durée du traitement.....</i>	<i>14</i>
4.3. <i>Omalizumab</i>	<i>14</i>
4.3.1. <i>Efficacité</i>	<i>14</i>
4.3.2. <i>Sécurité.....</i>	<i>14</i>
4.3.3. <i>Durée du traitement.....</i>	<i>14</i>
5. <i>Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour l'asthme ? Efficacité, sécurité.</i>	<i>16</i>
5.1. <i>Efficacité.....</i>	<i>16</i>
5.2. <i>Sécurité.....</i>	<i>16</i>
6. <i>Pour l'asthme : quel choix de traitement chronique inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique, voire d'arrêt de certains médicaments ?</i>	<i>17</i>
6.1. <i>Quel traitement inhalé chronique initial ?.....</i>	<i>17</i>
6.2. <i>Quelle stratégie d'augmentation ?.....</i>	<i>18</i>
6.3. <i>Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?.....</i>	<i>19</i>
7. <i>BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus monothérapies ?.....</i>	<i>21</i>
8. <i>BPCO : Quelle est la place des associations d'un (de) bronchodilatateur(s) inhalé(s) avec un corticostéroïde inhalé (CSI) (LAMA, LABA ou les 2, + CSI, associations fixes ou non).</i>	<i>22</i>
9. <i>Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour la BPCO ? Efficacité et sécurité.</i>	<i>23</i>
10. <i>Pour la BPCO : quel choix de traitement inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique ?.....</i>	<i>24</i>

<i>11. Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés</i>	<i>26</i>
<i>Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine ?</i>	<i>26</i>
CONCLUSION GÉNÉRALE / RECOMMANDATIONS.....	28

Liste des abréviations utilisées

ACO(S)	Asthma-COPD Overlap (Syndrome)
ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Astma Controletest (Asthma Control Test)
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease)
BSAR	Belgian Severe Astma Registry
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CFC	Chlorofluorocarbures (Chlorofluorocarbon)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (BPCO - Bronchopneumopathie Chronique Obstructive)
CSI	Corticostéroïde inhalé (ICS - Inhaled corticosteroid)
CSO	Corticostéroïde oral (OCS - Oral corticosteroid)
DPI	Dry powder inhaler
EBM	Médecine Factuelle (Evidence Based Medecine)
ECG	Electrocardiogramme
GPC	Guide de pratique clinique (Guidelines)
HFA	Hydrofluoroalcanes (Hydrofluoroalkane)
ICS	Inhaled corticosteroid (CSI - Corticostéroïde inhalé)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
L	Litre
LABA	Beta2-mimetique à longue durée d'action (Long-acting beta2-agonist)
LAMA	Anticholinergique à longue durée d'action (Long-acting muscarinic antagonist)
mab	Anticorps monoclonal (Monoclonal antibody)
mg	Milligramme (10^{-3} g)
µg (mcg)	Microgramme (10^{-6} g)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (WHO - World Health Organization)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RCT	Essais (Etudes) Contrôlé(e)s Randomisé(e)s (Randomized controlled trial)
SABA	Short acting beta-2-agonist
SAE	Severe adverse event
SAMA	Short acting muscarinic antagonists
SC	Sous-cutanée
SGRQ	St George respiratory questionnaire
VCD	Dysfonctionnement des cordes vocales (Vocal cord dysfunction)
VEMS	Volume expiré maximal en 1 seconde (FEV1 - Forced expiratory volume in one second)



Introduction

Le jeudi 11 mai 2017, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et de l'asthme de l'adulte.

La présente réunion de consensus est la 37^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné les traitements de l'asthme et de la BPCO : la réunion du 27 mars 2001 concernait « L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme » et celle du 24 novembre 2011 « le traitement efficient de la BPCO ». De nouvelles modalités thérapeutiques étant disponibles, de nouveaux effets indésirables de certains médicaments ayant été observés, le CEM a jugé important de mettre ces anciennes données à jour.

Cette réunion de consensus se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique dans les traitements de fond de la BPCO et de l'asthme : comment évaluer l'observance thérapeutique ? Comment l'améliorer ? Quels sont les indicateurs à utiliser, pour quels intervenants ? Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ? Peut-on faire des recommandations pour le traitement initial ?

Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons ensuite de traitements plus récemment introduits dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte : les anticholinergiques à longue durée d'action, les antibiotiques macrolides (principalement l'azithromycine), les anticorps monoclonaux (anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5). Quelle place pour ces traitements dans le schéma thérapeutique, en tenant compte des preuves de leur efficacité, des effets indésirables possibles, des comparaisons avec d'autres traitements ?

Sur la même base, nous discuterons des associations bronchodilatatrices inhalées dans la BPCO, de leur association avec des corticostéroïdes inhalés, d'un traitement antibiotique au long cours, en insistant sur l'efficacité prouvée, les effets indésirables observés (particulièrement les plus récemment signalés), sur le choix thérapeutique initial et la stratégie d'augmentation thérapeutique à recommander.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les pneumologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas (ou peu) abordés, faute de temps, notamment les modalités du sevrage tabagique, sevrage essentiel dans le traitement des maladies respiratoires, ni l'Asthma-COPD Overlap (Syndrome) (ACO(S)) dont il n'existe ni définition ni consensus universel. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications



plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le texte complet (long) des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@inami.fgov.be).



i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 11 mai 2017. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 11 mai 2017, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique

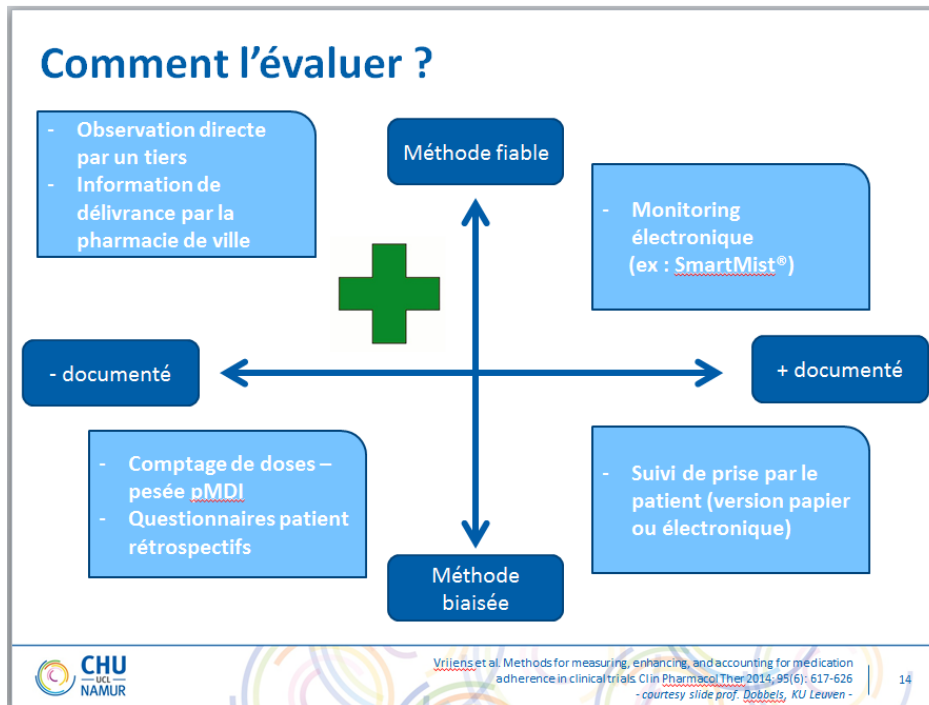
Comment évaluer l'observance thérapeutique et comment l'améliorer ?

Quels indicateurs pour quels intervenants ?

Le manque d'observance thérapeutique reste un problème important. Selon un rapport de l'OMS, le nombre de patients atteints d'une maladie chronique et suivant leur traitement comme il se doit n'atteint que 50 %. Cette baisse d'observance thérapeutique entraîne différents effets négatifs d'un point de vue clinique et économique, non seulement au niveau individuel, mais aussi pour la société (baisse de la qualité de vie, morbidité accrue, augmentation des dépenses relatives aux soins de santé, augmentation du nombre d'hospitalisations...). *(Avis d'expert)*

1.1. Comment évaluer l'observance thérapeutique ?

Il existe différentes méthodes, directes et indirectes, pour évaluer l'observance thérapeutique, par exemple contrôler les ordonnances et l'usage de médicaments (ex. les médicaments qui ont été délivrés en pharmacie), interroger le patient, observer la technique d'inhalation, soumettre un questionnaire validé à propos des symptômes (ACT,...),....



(Source : présentation Artoisenet)

Pour obtenir un bon aperçu de l'observance thérapeutique, la collaboration entre les divers prestataires de soins (médecins, pharmaciens, infirmiers...) et l'implication et la contribution du patient sont primordiales, éventuellement via un réseau numérique (*GPC, forte recommandation, Grade C*).

Plusieurs GPC (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) recommandent de se baser sur des questions empathiques pour évaluer l'observance thérapeutique.

Un questionnaire spécifique pour l'évaluation de l'observance thérapeutique des médicaments inhalés est disponible pour l'asthme et la BPCO (*avis d'expert, forte recommandation*).



TABLEAU 1. Questionnaire d'adhérence

An erratic and deliberate non-adherent behavioral pattern was defined in the presence of scores ≤ 24 for items #1 to #5 and items #6 to #10, respectively. The unwitting pattern was defined in the presence of a score 1 in at least one of the #11 or #12 items of the questionnaire.

TABLE 1. DESCRIPTION OF TEST OF THE ADHERENCE TO INHALERS (TAI) QUESTIONNAIRE					
<i>Patient domain: questions, responses (scores)</i>					Score
1. During the last 7 days, how many times did you forget to take your usual inhalers?					
All (1)	More than half (2)	Approximately a half (3)	Less than half (4)	None (5)	1 to 5
2. Do you forget to take inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
3. When you feel good about your illness, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
4. When you are on vacation or weekend, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
5. When you are nervous or sad, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
6. Do you stop taking your inhalers because of fear of side effects?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
7. Do you stop taking your inhalers because of considering they are useless to treat your condition?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
8. Do you take fewer inhalations than those prescribed by your doctor?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
9. Do you stop taking your inhalers because you believe they interfere with your everyday or working life?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
10. Do you stop taking your inhalers because you have difficulties to pay them?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
<i>Health care professional domain: questions, responses (scores)</i>					
11. Does the patient remember the prescribed regimen (dose and frequency)? (checking the medical record)					
No (1)				Yes (2)	1 or 2
12. The technique of using the evaluated inhaler device by the patient is* (checking the inhalation technique)					
With critical mistakes (1)				Without critical mistakes (2)	1 or 2

*Critical mistakes: 1. Pressure metered dose inhalers (pMDIs): do not remove the cover, do not hold the inhaler in a vertical position, firing the device before beginning inspiration, inhalation stopped, inhalation too fast, incorrect insertion of MDI into the inhaler camera, several device firing in the same inhalation, no breath hold after inhalation, cough during inhalation. 2. Dry power inhalers (DPIs): do not open the inhaler, do not prime properly, place the device down after preparation of the dose (before inhalation), blow into the device before inhalation, inhalation not deeply and forcefully, no breath hold after inhalation.

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients. L'idéal est de combiner plusieurs méthodes (en fonction de chaque situation individuelle) pour obtenir un aperçu détaillé de l'observance thérapeutique du patient (*avis d'expert*).

1.2. Comment améliorer l'observance thérapeutique ?

La plupart des interventions destinées à améliorer l'observance thérapeutique sont multifacettaires et se concentrent sur divers aspects du traitement. Une amélioration de l'observance thérapeutique est souvent constatée de manière subjective par le patient, mais elle n'est pas toujours confirmée par des paramètres cliniques mesurables et objectifs.

La littérature montre que, pour les patients atteints de BPCO, la plupart des interventions ont entraîné une amélioration de l'observance thérapeutique, avec parfois à la clé une diminution des hospitalisations.

Plusieurs mesures peuvent être mises en place. Une intervention plus ciblée peut être lancée en cherchant à déterminer les raisons expliquant la non-observance thérapeutique (*avis d'expert, forte recommandation*).



Les données de la littérature indiquent que des informations et une formation de qualité permettraient d'améliorer l'observance thérapeutique du patient. (*GRADE C, forte recommandation*)
Les ressources présentées par les experts et par la littérature incluent notamment les connaissances des dispensateurs de soins sur les différents dispositifs disponibles, mais aussi des recommandations homogènes sur les techniques inhalatoires.

Informé et éduqué le patient sont des tâches importantes : prévoir une session d'information pour le patient, adaptée à sa situation (et donc individuelle) et une formation pour lui apprendre les techniques inhalatoires (ex. Via checklist) contribuent à maintenir une bonne observance thérapeutique. Tous les dispensateurs de soins doivent répéter le message et les informations (*GRADE C, forte recommandation*).

Exemples de sessions d'informations pour le patient : lui fournir des explications sur la technique d'inhalation selon le type de dispositif, telles qu'elles sont proposées par la Société belge des Infirmiers en Pneumologie. Elles sont disponibles [ici](#).

Une intervention du pharmacien peut être utile pour améliorer les techniques inhalatoires des patients asthmatiques, mais il est nécessaire d'effectuer davantage d'études pour évaluer l'impact sur les critères cliniques et sur l'observance thérapeutique. Dans la BPCO, l'engagement du pharmacien comme prestataire de soins dans le cadre d'une prise en charge intensifiée et structurée conduit à une meilleure utilisation des médicaments inhalés, à une meilleure observance/connaissance du traitement et peut-être aussi à une diminution des hospitalisations pour exacerbations.

Le suivi d'un test de contrôle des symptômes et de la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs de courte durée devrait fournir une indication sur l'effet de ce type d'interventions sur le contrôle de l'asthme (avis d'expert).

Il est important de lancer des initiatives ou de mettre à profit les initiatives existantes qui améliorent la communication et l'échange d'informations entre les différents dispensateurs de soins. (*GRADE C, forte recommandation*)

Sur la base du conseil de l'expert, le jury recommande de renforcer la collaboration entre les dispensateurs de soins et de mettre en place un dossier patient centralisé contenant toutes les informations pertinentes et pouvant être partagé entre les différents soignants. (*Forte recommandation*)

Le jury estime que les ressources électroniques actuelles doivent être utilisées et exploitées au maximum (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Gedeeld Farmaceutisch Dossier,...). (*Forte recommandation*)

1.3. Quels indicateurs pour quels acteurs ?

Le jury rejoint la réponse orale apportée par un expert : le suivi d'un test de contrôle des symptômes et de la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs à courte durée d'action devrait donner une indication concernant l'effet des interventions sur le contrôle de l'asthme. Tous les acteurs/dispensateurs de soins concernés ont un rôle à y jouer.



2. Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique

Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?

Il est essentiel d'utiliser correctement le dispositif d'inhalation. Les données des experts montrent que des erreurs d'utilisation surviennent fréquemment et peuvent mener à des exacerbations et à une hospitalisation des patients atteints de BPCO.

Tableau 2. Erreurs du dispositif d'inhalation

TABLE 2 Error summary by system							
	Breezhaler®	Diskus®	Handihaler®	pMDI	Respimat®	Turbuhaler®	Total [#]
Devices n	876	452	598	422	625	420	3393
No error	36.5 (33.3–39.7)	29.2 (25.0–33.4)	10.7 (8.2–13.5)	16.4 (12.8–19.9)	23.0 (19.7–26.3)	30.5 (26.1–34.9)	25.3 (23.6–26.7)
Device-independent errors	53.5 (50.2–56.8)	50.9 (46.3–55.5)	54.8 (50.9–58.8)	53.8 (49.0–58.5)	56.8 (52.9–60.7)	51.9 (47.1–56.7)	53.8 (52.2–55.5)
Device-dependent errors	15.4 (13.0–17.8)	29.2 (25.0–33.4)	75.3 (71.8–78.7)	70.1 (65.8–74.5)	50.6 (46.6–54.5)	32.1 (27.7–36.6)	43.1 (41.5–44.8)
At least one critical error	15.4 (13.0–17.8)	21.2 (17.5–25.0)	29.3 (25.6–32.9)	43.8 (39.1–48.6)	46.9 (43.0–50.8)	32.1 (27.7–36.6)	30.0 (28.5–31.6)

Data are presented as % [95% CI], unless otherwise indicated. pMDI: pressurised metered-dose inhaler. #: total number of evaluated devices.

Il existe différents types de dispositifs d'inhalation sur le marché, tous nécessitant une technique spécifique pour fonctionner correctement.

Le jury recommande d'ajuster le choix d'un dispositif d'inhalation en fonction des caractéristiques du patient (*GRADE C, forte recommandation*). Le jury renvoie au ERS/ISAM Task Force Report, également repris par la formation à l'inhalation du groupe de travail ADMIT et proposé par les experts :

FIGURE 1. Choix d'un dispositif adapté en fonction des capacités inspiratoires et de coordination du patient

Bonne coordination	Mauvaise coordination
<ul style="list-style-type: none"> ○ Débit inspiratoire \geq 30L/min <ul style="list-style-type: none"> ○ pMDI +/- chambre ○ (pMDI activé par la respiration) ○ DPI ○ SMI ○ Débit inspiratoire < 30L/min <ul style="list-style-type: none"> ○ pMDI +/- chambre ○ (pMDI activé par la respiration) ○ SMI 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Débit inspiratoire \geq 30L/min <ul style="list-style-type: none"> ○ pMDI + CHAMBRE ○ pMDI activé par la respiration ○ DPI ○ (SMI) ○ Débit inspiratoire < 30L/min <ul style="list-style-type: none"> ○ pMDI+ CHAMBRE ○ (pMDI activé par la respiration) ○ (SMI) ○ Nébuliseur



Chaque dispositif présente des avantages et des inconvénients, mais il n'existe aucune donnée faisant état d'une différence d'observance thérapeutique entre eux. Nous ne savons donc pas si les divers dispositifs entraîneraient un résultat clinique significativement différent s'ils étaient correctement utilisés (*avis d'expert*).

Selon la recherche dans la littérature du groupe bibliographique, un inhalateur combinant plusieurs médicaments ou le même type d'inhalateur pour différents médicaments pourrait encourager l'observance thérapeutique et diminuer le nombre d'erreurs.

Le jury conseille de suivre ces recommandations.

Le jury recommande, en se fondant sur l'opinion des experts, d'impliquer le patient dans le choix d'un dispositif et de tenir compte des coûts du traitement.

L'expert recommande aussi de faire appel à des traitements qui sont remboursés par l'Assurance maladie belge.



3. Pour l'asthme : Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité.

Bien que l'ajout de tiotropium au traitement ICS + LABA améliore principalement la fonction pulmonaire et n'ait que peu d'effet sur l'AQLQ et les exacerbations, le jury suit l'avis des experts et est d'accord avec les recommandations GINA 2016 étape 5 (à savoir : le tiotropium comme thérapie complémentaire chez les patients adultes atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement d'entretien contenant des doses modérées à élevées de corticostéroïdes inhalés (ICS) et de bêta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA)).(Grade A, forte recommandation)

3.1. Efficacité

L'ajout de tiotropium à la combinaison ICS/LABA améliore principalement la fonction pulmonaire (notamment via le VEMS), les symptômes et le contrôle de l'asthme (ACQ), mais il n'a que peu d'effet sur l'AQLQ et les exacerbations (exacerbations sévères traitées avec des corticostéroïdes oraux (CSO) et/ou les exacerbations nécessitant une hospitalisation. Les meilleurs candidats pour cette thérapie au tiotropium en complément du traitement ICS/LABA (donc triple inhalation : ICS + LABA + LAMA) sont donc les patients asthmatiques symptomatiques avec obstruction persistante des voies respiratoires et/ou hyperinflation dans les tests de la fonction pulmonaire.

3.2. Sécurité

La sécurité du tiotropium est bonne, tant pour la BPCO que pour l'asthme. Les deux contre-indications pour les LAMA (tiotropium compris) sont d'abord une hypertrophie bénigne manifeste de la prostate (en raison du risque de rétention urinaire aigu) et ensuite la présence d'un glaucome à angle fermé (en raison du risque de poussée aiguë du glaucome).



4. Pour l'asthme : Quelle est la place des mab (anticorps monoclonaux anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5) dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité, durée du traitement.

4.1. Généralités

Le jury a conclu que les mab ne pouvaient être prescrits que par un spécialiste (*GRADE A, forte recommandation*)

Les mab sont uniquement indiqués en cas d'asthme grave ou non contrôlé. Pour arriver à ce diagnostic, le patient doit être suivi pendant au moins 6 mois. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour l'asthme non contrôlé, les facteurs suivants doivent d'abord être exclus :

1. Manque d'observance thérapeutique (*compliance/adherence*) par rapport au traitement d'entretien aux CSI (CSI avec LABA) ;
2. Technique inhalatoire erronée (mauvais usage des inhalateurs) ;
3. Tabagisme : le tabagisme actif et/ou passif réduit considérablement l'efficacité et l'action des CSI chez les patients asthmatiques ;
4. Exposition permanente à des allergènes en cas d'asthme allergique, tant à la maison (animaux domestiques, comme les chats) qu'au travail (asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger) ;
5. Asthme professionnel, tant l'asthme occupationnel (provoqué par la profession du patient) que l'asthme aggravé par l'environnement professionnel (asthme préexistant qui s'aggrave sur le lieu de travail) ;
6. Influence négative des comorbidités : rhinosinusite chronique, polypes nasaux, reflux gastro-oesophagien, obésité... ;
7. Diagnostic erroné : en cas « d'asthme » non contrôlé, il convient d'éliminer d'autres pathologies, comme une BPCO, une bronchectasie, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un dysfonctionnement des cordes vocales (VCD) et des troubles respiratoires (angoisse).

Le jury estime qu'il pourrait être utile que tous les patients atteints d'asthme grave ou non contrôlé et suivant déjà un traitement aux mab soient inscrits dans un registre BSAR (Belgian Severe Astma Registry). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury suit les recommandations relatives au choix des mab pour une prescription en fonction du phénotype d'asthme dont est atteint le patient (*GRADE A, forte recommandation*) :

Le mépolizumab peut être envisagé en cas d'asthme éosinophilique sévère selon un GPC (GINA 2016). D'après trois GPC (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015), l'omalizumab entre en ligne de compte pour les patients atteints d'asthme allergique grave.

Tant qu'il n'existe pas de données scientifiques plus poussées, il est recommandé de ne jamais administrer ces deux mab simultanément à un même patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



4.2. Mépolizumab

4.2.1. Efficacité

Le mépolizumab réduit significativement certaines exacerbations, sans compter une diminution considérable du nombre d'hospitalisations chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique sévère. Par ailleurs, il améliore grandement la qualité de vie (SGRQ et ACQ).

En cas d'asthme éosinophilique sévère corticorequérant (étude SIRUIS), il a été prouvé qu'une thérapie complémentaire au mépolizumab permettait de réduire considérablement la dose de CSO par rapport à un placebo. On constate aussi une réduction du taux d'exacerbations avec le mépolizumab (malgré des doses plus faibles de CSO dans le groupe mépolizumab).

4.2.2. Sécurité

Dans la phase 3 des RCT, nous n'avons constaté aucune différence significative dans les effets indésirables et les effets indésirables sévères (Severe adverse events - SAE) entre le mépolizumab et le placebo. La sécurité du mépolizumab semble donc bonne.

4.2.2. Durée du traitement

On suppose que les anticorps monoclonaux anti-IL5 ne présentent aucun effet *disease-modifying*. Ce résultat implique que, pour la plupart des patients atteints d'asthme éosinophilique sévère, un traitement complémentaire de longue durée au mépolizumab sera nécessaire, en plus des doses élevées de CSI et de LABA. En outre, cette population de patients augmentera de manière cumulative.

4.3. Omalizumab

4.3.1. Efficacité

Une thérapie complémentaire avec omalizumab chez les patients atteints d'asthme allergique sévère diminue significativement le nombre d'admissions d'urgence et d'exacerbations graves. On constate de plus une amélioration significative de la qualité de vie (ACQ et AQLQ).

4.3.2. Sécurité

Il existe un risque (rare : < 0,2%) d'anaphylaxie après l'administration SC d'omalizumab, c'est pourquoi le patient doit être surveillé au moins pendant 30 minutes après l'injection. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

4.3.3. Durée du traitement

L'étude XPORT suggère que, dans un sous-groupe des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, un traitement par omalizumab pourrait être arrêté, mais nous ne disposons cependant pas actuellement des facteurs prédictifs précis nécessaires. Ceci implique donc, pour la majorité des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, qu'un traitement prolongé d'omalizumab en ajout



à de hautes doses de CSI + LABA sera nécessaire, et que cette population de patients augmente de façon cumulative.



5. Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour l'asthme ? Efficacité, sécurité.

5.1. Efficacité

Aucun GPC ne recommande l'usage des macrolides sur le long terme.

Sur la base de la littérature actuelle, le jury ne peut recommander l'usage des macrolides sur le long terme. (*GRADE C (Low to very low), faible recommandation*)

L'expert estime que l'azithromycine mérite une place dans le traitement de l'asthme neutrophilique (étude AZISAST). Il a mentionné une étude (AMAZES) qui est parue dans The Lancet en juin 2017 et présentant des résultats prometteurs. À la date de la conférence de consensus (11 mai 2017), le jury ne disposait pas encore des résultats et se trouvait donc dans l'impossibilité de formuler des recommandations à ce sujet.

5.2. Sécurité

Étant donné le risque accru de toxicité cardiaque des macrolides (troubles du rythme cardiaque, torsades de pointes), il est recommandé de ne pas les utiliser chez les patients présentant un intervalle QT allongé (génétique/familial, ou provoqué par d'autres médicaments/polypharmacie). Le jury recommande, quoi qu'il en soit, de réaliser un ECG avant d'administrer des macrolides pour la première fois (*Avis d'expert, forte recommandation*).

Des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir, mais ils s'améliorent souvent en diminuant la dose administrée (ex. azithromycine 250 mg 1co 3x par semaine). L'ototoxicité (surdité) est un effet secondaire rare, réversible en arrêtant à temps le traitement à l'azithromycine.

Étant donné que l'usage chronique des antibiotiques favorise le développement de la résistance des bactéries et que l'asthme est une pathologie très prévalente, il est recommandé d'adopter un usage restrictif de l'azithromycine chez les patients asthmatiques (*Avis d'expert, forte recommandation*).



6. Pour l'asthme : quel choix de traitement chronique inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique, voire d'arrêt de certains médicaments ?

6.1. Quel traitement inhalé chronique initial ?

Le jury suit les recommandations : faibles doses de CSI. Pour les dosages, nous renvoyons au tableau de GINA 2017 (page 44, box 3-6).

Tableau 3. Dosage journalier bas, moyen et haut des CSI (d'après GINA 2017)

Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000
Children 6-11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p. 112)			
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulas)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoate (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate	110	≥220-<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

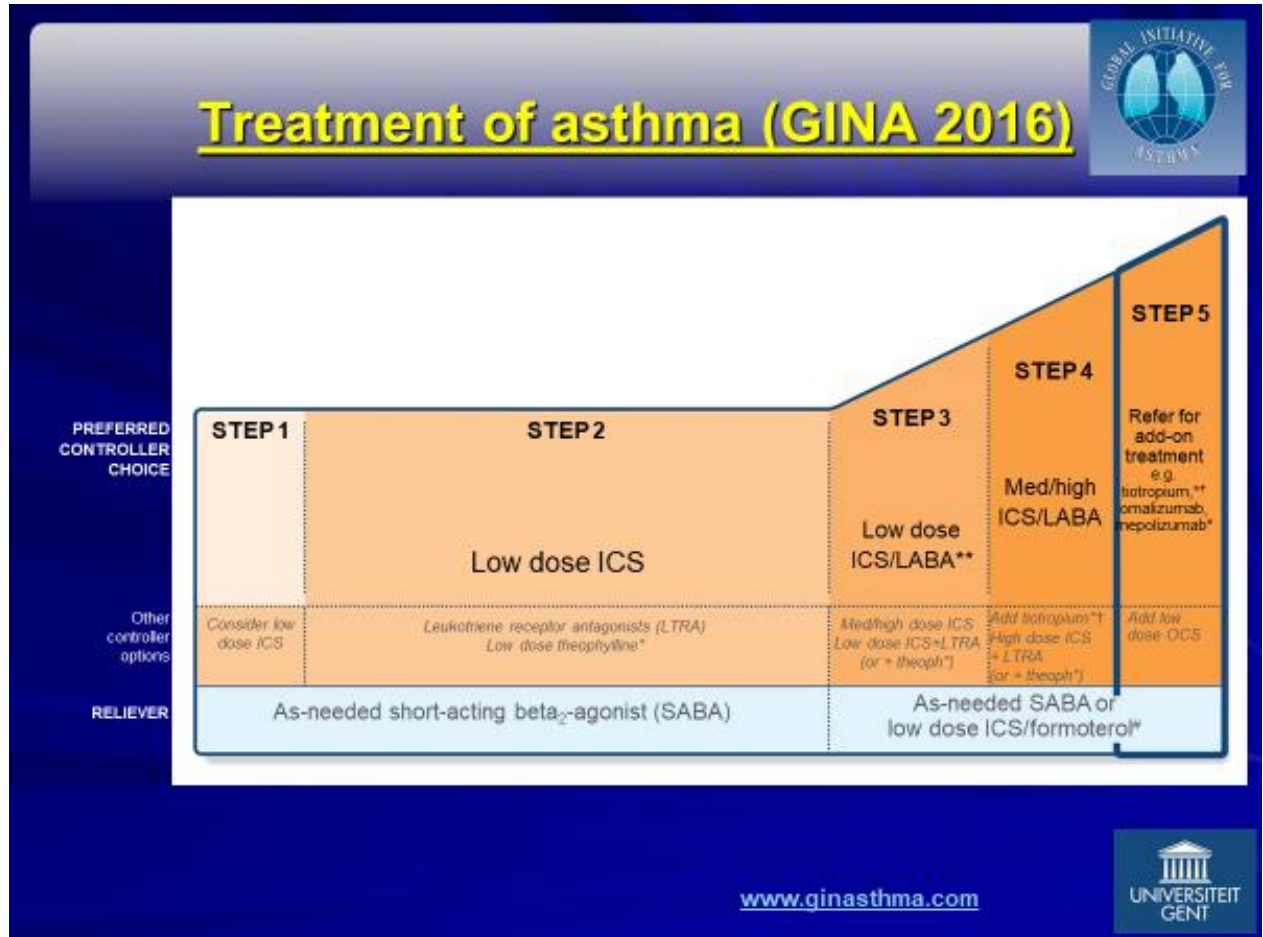
CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; n.a.: not applicable * Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.



6.2. Quelle stratégie d'augmentation ?

Le jury suit les recommandations de GINA.

Figure 2. Traitement de l'asthme (GINA 2016) (source : présentation du Prof. Brusselle)



Attention, ici encore, il faut appliquer le principe, au moment d'augmenter une dose, de vérifier d'abord, si l'asthme est non contrôlé en raison d'un ou de plusieurs des facteurs suivants :

1. Manque d'observance thérapeutique (*compliance/adherence*) par rapport au traitement d'entretien aux CSI (CSI avec LABA) ;
2. Technique d'inhalation erronée (mauvais usage des inhalateurs) ;
3. Tabagisme : le tabagisme actif et/ou passif réduit considérablement l'efficacité et l'action des CSI chez les patients asthmatiques ;
4. Exposition permanente à des allergènes en cas d'asthme allergique, tant à la maison (animaux domestiques, comme les chats) qu'au travail (asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger) ;
5. Asthme professionnel, tant l'asthme occupationnel (provoqué par la profession du patient) que l'asthme aggravé par l'environnement professionnel (asthme préexistant qui s'aggrave sur le lieu de travail) ;
6. Influence négative des comorbidités : rhinosinusite chronique, polypes nasaux, reflux gastro-oesophagien, obésité... ;
7. Diagnostic erroné : en cas « d'asthme » non contrôlé, il convient d'éliminer d'autres pathologies, comme une BPCO, une bronchectasie, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un dysfonctionnement des cordes vocales (VCD) et des troubles respiratoires (angoisse).



6.3. Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?

Tous les guides de pratique stipulent qu'il convient d'adopter une stratégie *step down* lorsque l'asthme est contrôlé depuis 3 mois et qu'il n'existe aucun facteur de risque pour l'exacerbation. Le jury est d'accord avec ces guides de pratique. (GINA 2017 pag. 23, box 1-5)

Tableau 4. "How to step down controller treatment to help confirm the diagnosis of asthma" selon GINA 2017

1. Assess
<ul style="list-style-type: none">• Document the patient's current status including asthma control (Box 2-2, p.29) and lung function. If the patient has risk factors for asthma exacerbations (Box 2-2B), do not step down treatment without close supervision.• Choose a suitable time (e.g. no respiratory infection, not going away on vacation, not pregnant).• Provide a written asthma action plan (Box 4-2, p.77) so the patient knows how to recognize and respond if symptoms worsen. Ensure they have enough medication to resume their previous dose if their asthma worsens.
2. Adjust
<ul style="list-style-type: none">• Show the patient how to reduce their ICS dose by 25-50%, or stop extra controller (e.g. LABA, leukotriene receptor antagonist) if being used (Box 3-7, p.49)• Schedule a review visit for 2-4 weeks.
3. Review response
<ul style="list-style-type: none">• Repeat assessment of asthma control and lung function tests in 2-4 weeks (Box 1-2, p.17).• If symptoms increase and variable airflow limitation is confirmed after stepping down treatment, the diagnosis of asthma is confirmed. The controller dose should be returned to the lowest previous effective dose.• If, after stepping down to a low dose controller treatment, symptoms do not worsen and there is still no evidence of variable airflow limitation, consider ceasing controller treatment and repeating asthma control assessment and lung function tests in 2-3 weeks, but follow the patient for at least 12 months.

Remarques complémentaires de l'expert :

L'usage de **bêtabloquants**, et surtout des bêtabloquants non cardio-sélectifs, est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme grave et/ou non contrôlé. Cette disposition est valable non seulement pour les bêtabloquants oraux, mais aussi pour ceux qui se présentent sous la forme de gouttes ophtalmiques.

L'usage chronique de bronchodilatateurs à courte durée d'action (**bêta-2-agonistes à courte durée d'action : SABA**) doit absolument être évité. C'est également le cas des nébuliseurs (aérosols) et des puffs aux SABA (salbutamol, Ventolin, Duovent, Combivent...). Ces médicaments d'urgence à action rapide doivent uniquement être utilisés en cas d'urgence (dyspnée) par les patients asthmatiques : moins les patients y ont recours, mieux c'est. Idéalement, un patient asthmatique n'a pas besoin de médicament d'urgence (au maximum une fois par semaine). L'usage prophylactique de SABA pour le sport est toutefois une exception, de même que l'usage bref de SABA pour le traitement d'une crise d'asthme aiguë.

L'usage chronique de bronchodilatateurs à longue durée d'action (**bêta-2-agonistes à longue durée d'action : LABA**) comme **monothérapie (sans ICS)** est tout à fait exclu chez les patients asthmatiques. L'usage chronique de LABA en monothérapie (salmétérol, formotérol, indacatérol, vilantérol, olodatérol) (sans CSI) augmente considérablement le risque de crises d'asthme graves et de décès à



cause de l'asthme. Par conséquent, un LABA doit toujours être associé aux ICS chez un patient asthmatique, et ce dans le même dispositif.



7. BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus monothérapies ?

La thérapie combinée LABA + LAMA présente des avantages par rapport aux composants seuls LABA ou LAMA en matière de VEMS, de qualité de vie et de symptômes. L'importance clinique de ces avantages n'est cependant pas claire.

Il n'existe aucun effet secondaire clair de la thérapie combinée LABA + LAMA par rapport aux composants seuls LABA ou LAMA sur les paramètres de critères importants, comme les hospitalisations et la mortalité.

À l'heure actuelle, bien que l'effet de l'association LABA + LAMA n'ait pas encore été suffisamment démontrée par rapport aux composants seuls (LABA ou LAMA) en termes de fréquence d'exacerbation, les principaux GPC recommandent la thérapie combinée aux patients présentant des exacerbations persistantes sous monothérapie avec des LAMA ou LABA. Compte tenu du manque de preuves, le jury ne peut faire de recommandations spécifiques. Sur base d'avis d'experts, le jury propose de suivre le GPC (GOLD), en attendant d'autres preuves. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury recommande une prescription progressive (d'abord LAMA ou LABA, puis, en cas d'effet thérapeutique insuffisant, une thérapie combinée LABA + LAMA par la suite (*Avis d'expert*). Cette approche respecte les GPC en vigueur et est plus efficace en termes de coûts. Nous nous pencherons plus en détail sur le sujet à la question 10.



8. BPCO : Quelle est la place des associations d'un (de) bronchodilatateur(s) inhalé(s) avec un corticostéroïde inhalé (CSI) (LAMA, LABA ou les 2, + CSI, associations fixes ou non).

Les préparations associant **CSI + LABA** ont un effet bénéfique sur la fréquence des exacerbations et sur le VEMS lorsqu'on les compare avec leurs monocomposants. Il n'y a probablement pas d'effet pour la mortalité et pour la fréquence d'hospitalisation et il n'existe aucune différence significative entre les différents médicaments d'une même classe (ce qu'on appelle l'effet de classe).

Les preuves actuelles révèlent un risque accru de pneumonie, qui cadre avec les données randomisées et observationnelles en cas d'usage de CSI pour les BPCO.

Les preuves sont insuffisantes pour parler d'une différence de risque entre les divers corticostéroïdes inhalés, pour savoir s'il existe un risque de dépendance à la dose ou si la prise simultanée d'autres médicaments (ex. LABA) peut influencer le risque de pneumonie.

Les préparations combinées **LABA + LAMA** semblent obtenir un meilleur score que les CS + LABA pour le VEMS, mais pas en termes de qualité de vie, de symptômes et d'hospitalisations. L'effet sur la fréquence des exacerbations n'est pas clair.

La **trithérapie** obtient de meilleurs scores que les LAMA pour les critères VEMS, exacerbations, hospitalisations et qualité de vie. Nous ne savons pas encore si la trithérapie obtient de meilleurs scores que les associations LABA + LAMA ou LABA + CSI. Par ailleurs, le passage d'une trithérapie vers une association LABA + LAMA entraîne une baisse du VEMS (étude WISDOM), cependant sans augmentation de la dyspnée ou de la fréquence des exacerbations. Compte tenu du manque de preuves, le jury ne peut formuler de recommandation spécifique concernant la trithérapie.

Sur base d'avis d'experts, le jury propose :

1. de suivre l'approche progressive (cf. question 10).
2. de réserver les CSI aux patients avec exacerbations.
3. d'envisager l'arrêt (schéma de réduction) des CSI pour les patients stables sans anamnèse d'exacerbations. À une question orale, l'expert (Janssens) a répondu que la fonction pulmonaire de ces patients devait aussi être dans un état correct.



9. Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour la BPCO ? Efficacité et sécurité.

Le jury observe que tous les GPC majeurs ne conseillent pas l'usage chronique de macrolides. Il est d'avis qu'un traitement prolongé aux macrolides est à envisager comme stratégie pour prévenir les exacerbations chez les patients BPCO avec exacerbations répétées malgré une (tri)thérapie optimale et un arrêt du tabagisme. (*GRADE B, faible recommandation*)

Le jury rejoint également les GPC, qui stipulent que l'usage chronique des macrolides n'est pas recommandé en première ligne (NHG BPCO 201, VA/DoD 2014), et précise que l'initiation d'un traitement de ce type doit être réservé aux pneumologues.

Le dosage optimal et la durée idéale du traitement ne sont pas connus.

Les recommandations du jury concernent uniquement l'azithromycine, les données scientifiques portant sur les autres macrolides (qui présentent en général un risque d'effets indésirables accru) sont en effet trop limitées.

Les effets indésirables méritent qu'on y accorde de l'attention, surtout la toxicité cardiaque potentielle (allongement du QT), qui doit être exclue par la réalisation d'un ECG avant de commencer le traitement. Nous ne savons toutefois pas si cette mesure doit être appliquée à chaque patient ou uniquement aux patients présentant plusieurs facteurs de risque (allongement du QT).

Le jury rappelle son point de vue, exprimé au Chapitre 5.3.2. Sécurité : au vu du risque accru de toxicité cardiaque (troubles du rythme, torsades de pointe) des macrolides, il est recommandé de ne pas utiliser de macrolide certainement chez les patients présentant un allongement du QT (génétique/familial, ou provoqué par d'autres médicaments/polypharmacie). Le jury recommande, dans tous les cas, de pratiquer un ECG avant la première administration d'un macrolide (*Avis d'expert, forte recommandation*).



10. Pour la BPCO : quel choix de traitement inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique ?

Sur base d'avis d'expert, le jury a décidé que le GPC GOLD actuel relatif à la thérapie était le plus à jour (modifié chaque année), mais aussi celui de meilleure qualité et le mieux suivi (*forte recommandation*).

La première étape dans le traitement d'entretien est un bronchodilatateur à longue durée d'action : LABA ou LAMA, avec une préférence pour les LAMA en cas d'exacerbations (*GRADE A, forte recommandation*).

Deuxième étape : en cas d'effet insuffisant sur le contrôle des symptômes ou sur la fréquence d'exacerbation, l'idéal est de passer, en step-up, aux LABA + LAMA (*GRADE A (symptômes) – GRADE C (exacerbations), forte recommandation*).

La troisième étape étant une trithérapie LABA + LAMA + CSI (*GRADE A, forte recommandation*).

Chez les patients cliniquement stables sous trithérapie, sans exacerbations et dont la fonction pulmonaire est correcte l'arrêt des CSI, en passant par une diminution de dose, est à envisager (*GRADE A*).

En une quatrième étape, en cas de symptômes et d'exacerbations persistants, une réévaluation s'impose et

- l'ajout d'azithromycine (cf. question 9).
- l'ajout de roflumilast (non remboursé en Belgique)
- le retrait des stéroïdes

sont à prendre en considération.

Figure 3. Proposition d'algorithme thérapeutique pharmacologique de la prise en charge de la BPCO lorsque la dyspnée n'est pas occasionnelle

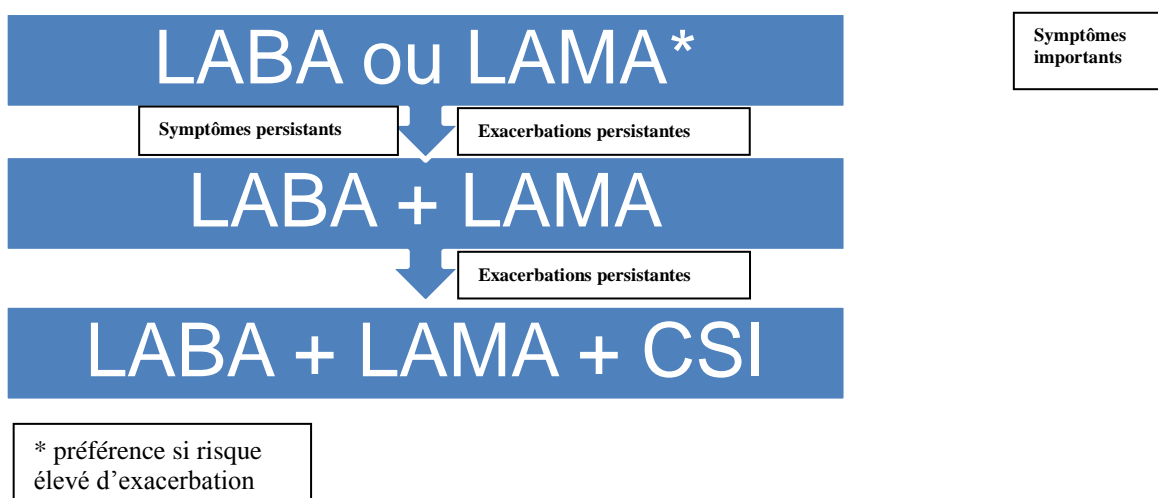
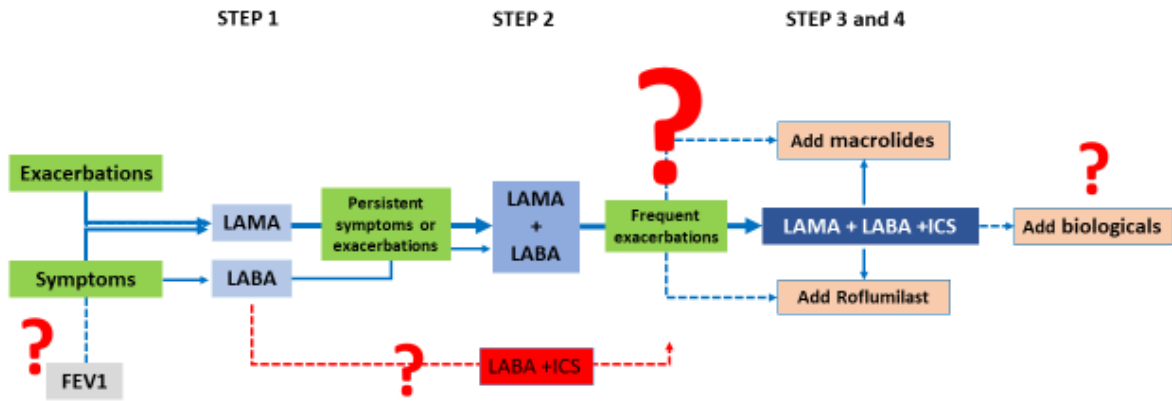




Figure 4. Quel traitement inhalatoire initial et quelle stratégie d'évolution thérapeutique faut-il choisir en cas de BPCO ?

Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er gekozen worden bij COPD ?



Personal opinion WJ – therapeutic strategy



11. Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés

Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine ?

Les difficultés d'interprétation des données :

Selon l'expert, certains effets indésirables n'apparaissent qu'après une longue durée de traitement, notamment en ce qui concerne les manifestations cliniques (plus de 10 ans parfois !). Les RCTs sont effectuées sur des périodes beaucoup plus courtes car elles analysent surtout l'effet pharmacologique des médications et l'évaluation des « Adverse Events » ne constitue pas leur cible. Certaines comorbidités y sont également des facteurs d'exclusion dans la sélection des patients et la survenue d'effets indésirables peut être minimisée. Selon l'expert, les RCT's ne constituent donc pas un bon outil d'évaluation et il faut surtout se baser sur les études observationnelles rétrospectives. Les traitements associés (ex : corticostéroïdes oraux) peuvent également participer à la survenue d'effets indésirables rendant difficile l'évaluation des effets indésirables propres aux inhalateurs.

Les effets indésirables ne sont pas toujours décrits dans les publications, mais surtout ceux qui sont importants dans le cadre du protocole et des critères primaires/secondaires. (*Avis d'expert*)

Concernant les corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Les études consultées suggèrent un risque accru de pneumonies lors de l'utilisation de CSI dans la BPCO. Selon l'expert, cette augmentation n'altère cependant pas le rapport risque/bénéfice de l'utilisation des CSI dans la BPCO. Il est possible, dit-il, que la survenue des pneumonies soit corrélée à la dose de CSI et ne dépende pas du type de corticostéroïde. Le jury rappelle l'importance de bien cibler les patients pouvant tirer un bénéfice potentiel de l'usage des CSI. Le jury tient également à nuancer l'optimisme de l'expert et estime qu'une utilisation inadéquate des CSI pourrait renverser le rapport risque/bénéfice avec une majoration potentielle du risque de survenue d'une pneumonie. L'expert n'apporte aucune recommandation pour le choix d'un dispositif moins dosé en corticostéroïde mais signale que l'industrie pharmaceutique a tenu compte de ces données en diminuant les doses de corticostéroïdes dans les inhalateurs mis sur le marché.

Les effets indésirables des CSI au niveau ORL (dysphonie, candidose oropharyngée, pharyngite) peuvent diminuer la compliance des patients. Selon l'expert, il existe une corrélation possible entre la dose des CSI et l'apparition de ces complications. La technique d'inhalation pourrait également avoir une influence négative en relation avec un dépôt pharyngé plus important.

En ce qui concerne d'autres effets indésirables possibles (cataracte, diabète sucré, risque de fracture vertébrale), les relations de cause à effet ne sont pas établies et ces effets indésirables peuvent être favorisés par d'autres traitements associés comme les corticostéroïdes oraux et la pathologie sous-jacente (la BPCO par elle-même favorise la survenue d'ostéoporose).



Au niveau systémique, il ne semble pas y avoir de répercussion clinique mais les CSI entraînent systématiquement une freination de la production de cortisol au niveau surrénal et le risque d'effets indésirables à très long terme est possible (*avis d'expert*).

Concernant les LAMA (Long acting muscarinic antagonists) :

Une méta-analyse de 5 RCTs a montré une augmentation statistiquement significative de la mortalité avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Cette notion n'a pas été retrouvée dans une RCT ultérieure. Selon l'expert, la classe des LAMA est associée à des effets indésirables peu graves qui incluent la sécheresse de bouche et la rétention urinaire et à des effets indésirables rares qui concernent une augmentation de la pression intraoculaire qui est à surveiller.

Concernant les LABA (Long acting beta agonists) :

Sur base de certaines études, l'instauration de LABA dans la BPCO était associée à un faible risque d'arythmies cardiaques, notamment durant la première année de traitement. Selon l'expert, ces effets indésirables ne sont pas graves (palpitations, tachycardie, tremblements, sensation de nervosité) mais peuvent nuire à l'observance et la fréquence de leur survenue est difficile à apprécier.

Dans le cadre du traitement de l'asthme, les GPC belges (CBIP) rapportent que des données indiquent l'apparition d'un bronchospasme et d'une surmortalité lors de l'utilisation des β 2-mimétiques à longue durée d'action, lorsque ceux-ci ne sont pas utilisés en association à des CSI. Cette notion est confirmée par l'expert car démontrée par des données objectives.



Conclusion générale / Recommandations

- Il existe de nombreuses réserves portant sur les études existantes (population, comparaisons, critères). Ces remarques sont reprises en détail dans le point i.7.
- Lors du traitement de l'asthme et des BPCO, il faut évidemment tenir compte des mesures générales non médicamenteuses (ex. arrêt du tabagisme chez un patient BPCO).
- Une technique d'inhalation incorrecte est très fréquente. La technique d'inhalation du patient est l'une des premières choses à évaluer lorsqu'un prescripteur envisage d'ajouter une autre molécule au traitement.
- Au moment de prescrire des médicaments pour traiter l'asthme et les BPCO, le jury recommande de prendre en compte les capacités budgétaires des assurances-maladie belges.
- Le jury attire l'attention sur le fait que l'utilisation chronique des SAMA et SABA (à courte durée d'action) par les nébuliseurs n'est pas indiquée suite à la déposition moins efficace des médicaments inhalés au niveau des bronches, au risque de surconsommation et aux difficultés d'entretien de l'appareil. Cette utilisation des nébuliseurs serait, selon plusieurs experts, favorisée par le non remboursement des chambres d'inhalation et le jury propose l'évaluation d'une éventuelle intervention de la Sécurité Sociale à ce niveau. Le Jury insiste sur le respect des conditions d'utilisation prévues par l'INAMI, utilisation réservée à certaines indications limitées qui sont reprises dans le Chapitre II et qui prévoient que : « *Les formes en nébulisation ne seront prescrites en milieu ambulatoire que chez les bénéficiaires qui, en raison d'un handicap mental ou moteur documenté, ne sont pas en mesure d'utiliser de manière correcte les inhalateurs à poudre ou les aérosols-doseurs, même lorsque ces derniers sont utilisés avec une chambre d'expansion* ». Le jury constate que l'utilité des chambres d'expansion pendant l'usage d'aérosols dosés a été clairement démontrée, et que les aérosols nébulisés entraînent en fait de nombreux effets indésirables.
- Le remboursement des LAMA est actuellement soumis à des conditions strictes. Le jury conseille d'envisager à nouveau une réévaluation de ce groupe, en gardant à l'esprit les décisions de ce consensus, le rapport qualité/prix de ces médicaments et l'impact budgétaire potentiel sur les assurances-maladie.
- Le jury conseille d'adapter le choix du système d'inhalation aux caractéristiques du patient. Le patient doit être impliqué dans le choix du dispositif qui lui sera prescrit.
- Le jury recommande d'adopter une approche multifacette pour améliorer l'observance thérapeutique des traitements. L'implication du patient, ainsi que l'information et la formation de toutes les parties concernées, sont des éléments très importants.
- Le jury estime que les ressources techniques actuelles (Vidis, SUMEHR, eHealth, ...) doivent être exploitées au maximum afin d'optimiser la collaboration entre tous les dispensateurs de soins.