
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Mesure du monoxyde d'azote (NO) nasal pour le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive

Validé par le Collège le 10 septembre 2020

Descriptif de la publication

Titre	Mesure du monoxyde d'azote (NO) nasal pour le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive
Méthode de travail	Méthode d'évaluation rapide, comprenant : – L'analyse critique de la littérature synthétique issue d'une recherche bibliographique systématique sur les cinq dernières années (2015-2020) et sélectionnée sur des critères explicites ; complétée par des données issues des standards techniques pour les conditions de réalisation, ainsi que, le cas échéant, par l'analyse critique de toute étude clinique correspondant aux critères explicites, et publiée depuis la publication synthétique la plus récente sélectionnée – Le recueil du point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations des patients interrogés comme parties prenantes (voir liste dans le chapitre <i>ad hoc</i>) à travers des questions ciblées afin de garantir un délai d'évaluation court ; – La compilation de ces différents éléments dans le présent rapport d'évaluation technologique, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.
Objectif(s)	Évaluer les performances diagnostiques et l'utilité clinique de la mesure du NO nasal pour le diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive, afin d'apprécier le bienfondé de l'inscription ou non de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), puis décrire les conditions techniques pour permettre la bonne réalisation de cette mesure.
Cibles concernées	Les cibles de cette évaluation sont : – les patients avec une suspicion de DCP ; – les professionnels de santé impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des patients suspectés ou atteints de la DCP ; – les décideurs d'aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH).
Demandeur	La Fédération Française de Pneumologie – Conseil National Professionnel de Pneumologie (FFP – CNPP)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pour le SEAP : Irena GUZINA (chef de projet) ; Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) ; Cédric CARBONNEIL (chef de service) ; Lina BISCOSI (assistante de gestion). Pour le SDV : Virginie HENRY (documentaliste) ; Laurence FRIGERE (assistante documentaliste).
Recherche documentaire	Systématique
Auteurs	Irena GUZINA (chef de projet) ; Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) ; Cédric CARBONNEIL (chef de service).
Conflits d'intérêts	NA
Validation	Version du 10 septembre 2020
Actualisation	
Autres formats	Un résumé INAHTA en anglais de ce rapport.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2020 – ISBN : 978-2-11-155644-7

Sommaire

La demande	6
1. Contexte	7
1.1. La technologie à évaluer : la mesure du NO nasal	7
1.2. La maladie concernée : la DCP	7
1.2.1. Diagnostic de la DCP	8
1.2.2. Prise en charge thérapeutique et pronostic de la maladie	10
2. Méthode d'évaluation	12
2.1. Champ de l'évaluation	12
2.2. Recherche documentaire, sélection et analyse	12
2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique et résultats	12
2.2.1.1. Stratégie d'interrogation des bases de données bibliographiques	12
2.2.1.2. Sites internet	13
2.2.1.3. Résultats	13
2.2.2. Sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique	13
2.2.2.1. Critères de sélection des documents identifiés	13
2.2.2.2. Processus de sélection des documents identifiés	14
2.2.3. Méthode d'analyse critique de la littérature sélectionnée	15
2.3. Recueil de la position des organismes professionnels et associations de patients	16
3. Résultats de l'évaluation	17
3.1. Analyse critique de la littérature synthétique	17
3.1.1. Recommandations de bonne pratique (RBP)	17
3.1.1.1. Présentation	17
3.1.1.2. Qualité méthodologique	18
3.1.1.3. Énoncés des RBP	18
3.1.2. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins	25
3.1.2.1. Présentation	25
3.1.2.2. Qualité méthodologique	26
3.1.2.3. Énoncés du PNDS	26
3.1.3. Les revues systématiques avec méta-analyse	27
3.1.3.1. Présentation	27
3.1.3.2. Qualité méthodologique	28
3.1.3.3. Résultats et conclusions	28
3.2. Analyse des standards techniques portant sur les conditions de réalisation	32
3.2.1. Présentation	32

3.2.2. Énoncés principaux des standards techniques	32
3.3. Conclusions de l'analyse critique de la littérature	34
3.4. Recueil de la position des organismes professionnels et association de patients	38
3.4.1. Réponses des organismes professionnels	38
3.4.2. Réponses de l'association des patients	42
4. Synthèse et conclusions	44
Table des annexes	48
Références bibliographiques	99
Participants	100
Abréviations et acronymes	101

La demande

La demande émane de la Fédération Française de Pneumologie – Conseil National Professionnel de Pneumologie Conseil national professionnel de pneumologie (FFP – CNPP), qui a saisi la HAS afin d'évaluer la mesure du NO nasal pour le diagnostic de la Dyskinésie ciliaire primitive (DCP).¹

Le demandeur souhaite une prise en charge financière par l'assurance maladie *via* une inscription de cet examen sur la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz biologique dont la synthèse peut être anormalement basse dans certaines maladies respiratoires où il existe un défaut de production de ce gaz par l'épithélium respiratoire, comme c'est le cas dans la DCP, qui est une maladie génétique rare.

Selon le demandeur, la mesure du NO nasal fait partie de la démarche diagnostique de la DCP et permet de « présélectionner » les patients potentiellement atteints de cette maladie², à qui l'on proposerait par la suite, uniquement en cas de synthèse basse, des examens invasifs et/ou coûteux pour confirmer le diagnostic.

Le demandeur met en avant le caractère non-invasif de cette mesure, sa facilité de mise en œuvre et sa rapidité, qui pourraient simplifier le processus diagnostique de la maladie. De même, du fait de son utilisation comme « examen de tri », elle permettrait d'éviter à des sujets présentant une synthèse normale de NO, et donc non atteints de la DCP, des examens invasifs et/ou inutiles.

Le présent rapport d'évaluation fait suite à une note de cadrage publiée en mars 2020 ayant décrit notamment le champ de cette évaluation et sa méthode (1).

¹ La demande portait également sur la mesure du NO expiré dans l'asthme. Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS le 30 janvier 2020, il a été décidé de traiter séparément les deux maladies concernées (asthme et DCP) et de produire ainsi deux rapports d'évaluation. Le présent rapport traite de la mesure du NO nasal dans la DCP ; celui sur la mesure du NO expiré dans l'asthme sera produit dans un deuxième temps.

² Après que la mucoviscidose, les déficits immunitaires ou les maladies auto-immunes ont été écartés.

1. Contexte

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations et des référentiels de bonne pratique et des ouvrages spécialisés.

1.1. La technologie à évaluer : la mesure du NO nasal

La mesure du NO nasal est effectuée à l'aide d'un embout narinaire occlusif aspirant un échantillon d'air ayant circulé dans les deux fosses nasales, après une désobstruction rhinopharyngée.

Pendant que le patient est assis, un tube d'échantillonnage nasal est placé dans une narine tandis que l'autre narine reste perméable. La mesure est réalisée dans chaque fosse nasale (2).

Pendant l'aspiration, on peut demander au patient soit de ventiler la bouche ouverte sans déglutir et sans parler (« méthode en ventilation libre »), soit de retenir son souffle tout en effectuant une manœuvre de fermeture du palais mou pendant 20 secondes (« méthode avec fermeture du voile du palais »). Avec la méthode de ventilation libre, l'air aspiré provient principalement de la narine laissée perméable et minoritairement de la bouche. Avec l'autre méthode, la « fermeture » du voile du palais sert à empêcher toute « contamination » de l'air des fosses nasales par le NO qui ne proviendrait pas des fosses nasales et des sinus, mais de la cavité buccale et des voies aériennes inférieures, ce qui pourrait fausser les mesures. Il existe quatre manœuvres permettant de fermer le voile du palais : expiration lente contre une résistance, expiration lente lèvres pincées, apnée volontaire avec fermeture du voile, fermeture volontaire du voile (2).

Certaines publications se prononcent en faveur de la méthode avec fermeture du voile du palais et plus particulièrement de la manœuvre d'expiration contre résistance (3). Cette méthode (avec fermeture du voile du palais) peut, en revanche, être difficile à réaliser chez les jeunes enfants (deux à cinq ans), du fait de nécessité de coopération. Chez ces jeunes patients, selon certains auteurs, c'est la méthode en ventilation courante qui serait la plus adaptée (3).

Dans tous les cas, de l'air ambiant pénètre dans la narine laissée perméable et se concentre en NO au fur et à mesure qu'il est aspiré vers la narine occluse. L'analyseur affiche la concentration du NO nasal en temps réel, qui se caractérise par une première phase d'augmentation, suivie par un plateau. C'est la valeur du plateau qui est retenue. Cette valeur exprimée en parties par milliard³ peut être convertie en nl/min afin de prendre en compte le débit de mesure (2, 4). Il existe deux types d'analyseurs se basant respectivement sur le principe de chimioluminescence ou d'électrochimie. Ce sont les analyseurs de chimioluminescence statique qui semblent être le plus souvent utilisés (2, 4).

Indépendamment de la méthode de mesure utilisée, il s'agit d'un examen non-invasif, dont les résultats sont immédiats.

1.2. La maladie concernée : la DCP

La DCP⁴ est une maladie génétique rare, caractérisée par des anomalies structurales et/ou fonctionnelles des cils moteurs présents à la surface des cellules de certains épithéliums, en premier lieu

³ Ou *part per billion* (ppb) en anglais.

⁴ S'agissant d'un groupe hétérogène de maladies respiratoires d'origine génétique, on note que certains auteurs parlent plutôt des dyskinesies ciliaires primitives (au pluriel) (5), (6)

respiratoires (7). Ces anomalies entraînent un défaut d'épuration mucociliaire conduisant à des infections chroniques et/ou récidivantes des voies aériennes et évoluant vers la dilatation des bronches et une polypose naso-sinusienne (5, 6).

Dans la moitié des cas, la maladie est associée à un *situs inversus* (inversion de la position des organes), auquel cas l'affection est connue aussi sous le nom de syndrome de Kartagener.

Les signes cliniques évocateurs diffèrent selon l'âge. Chez le nouveau-né, il s'agit d'une détresse respiratoire inexpliquée et/ou une rhinite et/ou un encombrement bronchique. Chez le nourrisson et l'enfant plus âgé, on constate un syndrome oto-sino-pulmonaire associé à une bronchite chronique (caractérisée par une toux le plus souvent grasse et persistante sans caractère saisonnier avec bronchites et/ou bronchopneumonies, et évoluant vers une dilatation des bronches), une rhinite chronique et des otites séro-muqueuses à répétition⁵. Enfin, chez l'adulte il s'agit de manifestations respiratoires comme une bronchite chronique avec un trouble ventilatoire obstructif et une dilatation des bronches, ORL (rhinosinusites chroniques avec polypose naso-sinusienne oedémato-purulente) et des troubles de fertilité (6).

Par ailleurs, plusieurs études ont constaté une diminution drastique (concentration résiduelle comprise entre 5 et 20 % de la valeur normale) du monoxyde d'azote (NO) produit dans les voies aériennes, essentiellement au niveau nasosinusal, chez les patients atteints de DCP (5, 7, 8). Cette concentration peut néanmoins être abaissée également chez les patients atteints de mucoviscidose ou de sinusites aiguës ou chroniques, ou bien chez les patients adultes tabagiques (7), d'où l'importance d'éliminer un diagnostic différentiel (*cf.* ci-dessous) et de bien respecter les conditions de réalisation de la mesure. A l'inverse, il peut y avoir également des patients porteurs de DCP qui ont des concentrations normales du NO nasal⁶ (5, 7).

La prévalence de la DCP dans la population générale est estimée à environ 1/16 000 ; environ 50 nouveaux patients sont identifiés chaque année en France (6). A noter que ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait d'un sous-diagnostic de la maladie.

Bien que la maladie touche les enfants dès les premières années de vie, le diagnostic est souvent fait en moyenne vers l'âge de cinq ans, ou à l'âge adulte pour les formes les moins symptomatiques.

1.2.1. Diagnostic de la DCP

En France, le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2017 (6) prévoit la démarche diagnostique suivante chez les patients présentant les signes cliniques évocateurs (*cf. supra*) :

- ➔ élimination des diagnostics différentiels comme la mucoviscidose et les déficits immunitaires, ainsi que les pathologies auto-immunes chez les adultes ;
- ➔ réalisation des analyses fonctionnelles qui renseignent sur la **mobilité** des cils :
 - de manière indirecte (**mesure du NO nasal**) ;

et/ou

- de manière directe (étude du mouvement ciliaire *ex vivo* en microscopie optique (**MO**) à partir d'un brossage de l'épithélium nasal ou bronchique) ;
- ➔ en cas d'au moins un test anormal et/ou du tableau clinique très évocateur, réalisation d'une analyse plus précise du mouvement ciliaire par vidéo-microscopie à haute vitesse (**VMHV**) ;

⁵ Pouvant avoir comme conséquence une surdité de transmission et un retard de langage.

⁶ Selon ces revues générales, il s'agit de 5 % de patients adultes.

- ➔ en cas d'une VMHV anormale, confirmation du diagnostic de DCP par **l'analyse de l'ultrastructure ciliaire** en microscopie électronique (**ME**) sur une biopsie épithéliale nasale ou bronchique ;
- ➔ réalisation habituelle d'une étude génétique sur prélèvement d'ADN sanguin dans un deuxième temps, en cas d'une ME anormale ou d'une ME normale mais avec tous les tests précédents (NO nasal, FBC en MO, VMHV) anormaux. À noter également que, selon l'algorithme présenté dans le PNDS, l'étude génétique pourrait être réalisée d'emblée après l'étude du battement ciliaire, dans le cas où tous les cils s'avèreraient immobiles.

Dans tous les cas, cette mesure permet de confirmer davantage le diagnostic.

Toujours selon le PNDS, le diagnostic est finalement considéré confirmé en cas de :

- syndrome de Kartagener ;
- et/ou des anomalies typiques de l'ultrastructure ciliaire (en microscopie électronique) ;
- et/ou des mutations bi-alléliques non ambiguës dans un gène connu de DCP.

Il est à noter qu'au niveau international, l'approche diagnostique semble différer entre les différentes recommandations de bonne pratique (RBP). Cela pourrait être en partie expliqué par la différente disponibilité de tests et de centres d'expertise dans les différents pays. Tout de même, ces différentes RBP s'accordent sur le fait qu'aucun test ne peut être considéré à lui tout seul comme suffisant pour le diagnostic de la DCP (9, 10) et que l'utilisation d'une combinaison de tests s'impose.

Rôle de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP⁷

Dans la démarche diagnostique, une valeur du NO nasal « effondrée » par rapport aux valeurs chez les sujets sains ou atteints d'autres maladies, est considérée comme suggestive de la DCP. La mesure du NO nasal est donc proposée comme un premier examen de tri dans la stratégie diagnostique de la DCP (5, 7).

En ce qui concerne l'estimation de la pratique en France, selon le demandeur il y a actuellement dix centres réalisant l'acte dans cette indication, pour environ 200 actes par an. Un volume prévisionnel de 1 500 actes par an a été estimé en cas d'inscription sur la CCAM.

Il est à noter que cette mesure n'est actuellement proposée qu'à cette étape de diagnostic, et n'est pas évoquée par les référentiels et les RBP à un autre moment dans le parcours de soins (suivi du traitement ou autre).

Les autres examens utilisés dans la démarche diagnostique de la DCP

- ➔ Les analyses fonctionnelles qui renseignent de manière directe sur la mobilité des cils sont réalisées ex-vivo en **microscopie optique (MO)** sur un brossage de l'épithélium nasal ou bronchique par voie endoscopique. Elles permettent de mesurer la fréquence du battement ciliaire (FBC) et d'apprécier la qualité du battement (cils mobiles, immobiles ou dyskinétiques). Selon le PNDS (6), cette étude est à réaliser en première ligne, à la place ou conjointement avec la mesure du NO, que les auteurs considèrent par ailleurs comme une mesure indirecte de la mobilité ciliaire. À noter que la MO n'est pas mentionnée ou retenue dans les dernières recommandations internationales identifiées (9, 10).

Le mouvement ciliaire peut être étudié de manière plus précise par **vidéo-microscopie à haute vitesse (VMHV)** couplée à un logiciel d'analyse spécifique. La littérature reporte des données de sensibilité de 100 % et spécificité de 92 % pour cet examen (6). Selon le PNDS, cet examen

⁷ L'analyse critique des énoncés des différents référentiels et RBP fait partie de l'analyse critique de la littérature synthétique dans le cadre de la présente évaluation. Par conséquent, la place de la mesure du NO nasal selon ces publications n'est pas présentée dans la partie contexte mais dans la partie analyse critique de la littérature synthétique (chapitres 3.1.1.3 et 3.1.2.2).

est à effectuer après la MO et/ou la mesure du NO, en cas d'au moins un test anormal et/ou d'un tableau clinique très évocateur (6). La dernière recommandation européenne (9) quant à elle préconise de le réaliser en première ligne conjointement avec la mesure du NO nasal. Enfin, la dernière recommandation américaine (10) ne la retient pas⁸.

- ➔ L'analyse de l'ultrastructure ciliaire en **microscopie électronique (ME)**, sur une biopsie épithéliale nasale ou bronchique par voie endoscopique, représente selon les derniers référentiels et recommandations, l'un des examens permettant de confirmer le diagnostic de la DCP (6, 9, 10). La littérature reporte des données de sensibilité de 65 (6) à 70 % (10) et de spécificité de 100 % pour cet examen (6).
- ➔ Les **tests génétiques sur ADN sanguin** font également partie des examens permettant de confirmer le diagnostic de DCP, en détectant au moins deux mutations non ambiguës de gènes impliqués dans la DCP.

Selon le PNDS (6) et la dernière recommandation européenne (9), cet examen est à réaliser après la ME⁹, et sera orienté selon le type d'anomalie ultrastructurale ainsi identifiée. À noter que, selon le PNDS, cet examen pourrait aussi être réalisé d'emblée après l'étude du battement ciliaire, dans le cas où tous les cils s'avèreraient immobiles. De même, selon la recommandation européenne (9), cet examen pourrait être considéré directement après la mesure du NO nasal et la VMHV, en cas de VMHV très suggestive de la DCP à trois occasions et du NO nasal effondré (situation de haute probabilité de DCP).

En revanche, selon la dernière recommandation américaine (10), l'étude génétique est à réaliser en premier à la suite d'un résultat de mesure du NO nasal effondré, ou bien, en cas de résultat de mesure du NO nasal normal, mais avec une forte suspicion clinique qui persiste. La ME serait à réaliser en dernier lieu, et uniquement en cas de résultat effondré de mesure du NO nasal, pour caractériser davantage la maladie.

Par ailleurs, selon cette RBP (10), l'étude génétique peut être proposée d'emblée dans la démarche diagnostique en cas d'indisponibilité du test de mesure du NO nasal, ou chez les enfants de moins de cinq ans. Si cet examen ne permet pas de poser le diagnostic, il convient de procéder à l'étude de l'ultrastructure ciliaire par ME.

1.2.2. Prise en charge thérapeutique et pronostic de la maladie

La prise en charge des patients requiert une coopération multidisciplinaire, associant les centres experts et les acteurs de proximité (médecins traitant, kinésithérapeutes, infirmiers) (6).

Le diagnostic est suivi par une étape d'évaluation de la sévérité, du pronostic et de l'extension de la maladie. Cette étape comprend une évaluation pulmonaire, ORL, de la fertilité et des autres atteintes extra-respiratoires.

Le traitement repose principalement sur les irrigations nasales, la kinésithérapie respiratoire et l'anti-biothérapie (5, 6).

Ces traitements ont pour objectif d'améliorer la fonction respiratoire ou de ralentir sa dégradation ; de prévenir, surveiller et traiter toutes les infections bactériennes broncho-pulmonaires et ORL, les exacerbations respiratoires, les hémoptysies ou un déficit auditif, ainsi que d'améliorer la qualité de vie des patients de manière générale.

⁸ Comme remplacement des tests de référence actuels.

⁹ En cas d'une ME anormale ou d'une ME normale mais avec tous les tests précédents (NO nasal, FBC en MO, VMHV) anormaux. Elle permet de confirmer davantage le diagnostic (6).

S'agissant d'une maladie rare, il ne semble pas y avoir beaucoup d'études publiées sur le traitement de la DCP. Les recommandations actuelles s'appuient donc majoritairement sur avis d'experts (11).

Les données concernant l'évolution et le pronostic de la maladie semblent ténues. La maladie est de manière générale considérée comme peu évolutive, mais des formes sévères nécessitant une transplantation pulmonaire ont tout de même été rapportées.

2. Méthode d'évaluation

Conformément à la note de cadrage (1) et la procédure d'évaluation rapide des actes professionnels de la HAS¹⁰, la méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport est fondée sur :

- la recherche systématique des données de littérature synthétique (recommandation de bonne pratique (RBP), rapport d'évaluation technologique, revue systématique et méta-analyse) pour les trois questions de l'évaluation (voir ci-dessous), des données de standards techniques pour les conditions de réalisation, et le cas échéant des études cliniques postérieures ; la sélection sur des critères explicites de ces données puis leur analyse critique ;
- le recueil du point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations des patients concernés par la mesure du NO nasal, et interrogés comme parties prenantes (voir liste ci-dessous dans le chapitre 2.3) ;
- la compilation de ces différents éléments dans le présent rapport d'évaluation technologique, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

2.1. Champ de l'évaluation

Pour répondre à la demande, cette évaluation s'intéresse aux questions suivantes :

Question 1 : évaluer les performances diagnostiques de la mesure du NO nasal seule en tant qu'examen de tri des patients potentiellement atteints de la DCP.

Question 2 : évaluer l'utilité clinique de la mesure du NO nasal en tant qu'examen de tri des patients potentiellement atteints de la DCP.

Question 3 : décrire les conditions de réalisation de la mesure du NO nasal.

2.2. Recherche documentaire, sélection et analyse

2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique et résultats

La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante :

Tableau 1 : Stratégie de recherche documentaire

Sources interrogées	Les bases de données Medline, Embase ; la Cochrane Library
Recherches complémentaires	Sites internet (la liste des sites consultés est présentée en Annexe 2. ; références des publications identifiées.
Période de recherche	Recherche du 01/01/2015 ¹¹ au 31/07/2020

2.2.1.1. Stratégie d'interrogation des bases de données bibliographiques

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française, sur la période allant jusqu'à juillet 2020.

¹⁰ Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre ; HAS ; février 2018

¹¹ Pour les études cliniques : mars 2016 (correspondant à la date limite de recherche de la publication synthétique la plus récente et n'ayant pas limité sa recherche à une méthode/technique de mesure particulière).

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans le Tableau 9 en Annexe 2.

2.2.1.2. Sites internet

Ont été recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique, publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé...).

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : DCP, dyskinésie ciliaire primitive, *primary ciliary dyskinesia*.

Cette recherche s'est faite en octobre 2019. Une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2020.

2.2.1.3. Résultats

Au total, la recherche bibliographique a permis d'identifier 67 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire manuelle).

2.2.2. Sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

2.2.2.1. Critères de sélection des documents identifiés

Comme le précise la note de cadrage (1), les différents critères de sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique sont résumés par le **PICOTS** (Patients, Intervention, Comparateurs, Outcomes pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) comme suit :

Population cible	Adultes et enfants présentant des symptômes cliniques de la DCP, et chez qui la mucoviscidose a été écartée au préalable. En fonction des données disponibles, les résultats seront présentés par sous-populations (par exemple, jeunes enfants (<5 ans) ; enfants de plus de cinq ans et adultes).
Intervention	Q1, Q3 : Mesure du NO nasal – en l'absence de consensus définitif sur le seuil de classement des résultats ou la technique de mesure il n'y aura pas d'inclusion ou d'exclusion de publications sur la base de ces deux paramètres. Q2 : Stratégie diagnostique avec la mesure du NO nasal en tant qu'examen de tri des patients potentiellement atteints de la DCP.
Comparateurs	Q1 : Analyse de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique (ME) ; étude génétique (tests de référence actuels). Q2 : Stratégie diagnostique sans le NO. Q3 : NA
Critères de jugement (Outcomes)	Q1 : Performances diagnostiques permettant de présélectionner les patients à qui l'on proposera des tests de confirmation plus invasifs (sensibilité en premier lieu). Q2 : Efficacité de la stratégie diagnostique de la DCP incluant la mesure du NO nasal. Q3 : NA
Temps	NA
Schéma d'étude	Q1, Q2 : s'agissant d'une évaluation rapide : Littérature synthétique regroupant :

Q1 : des études diagnostiques prospectives, incluant des sujets consécutifs, correspondant à la population cible énoncée ci-dessus, à qui on a appliqué le test index (intervention) et le(s) test(s) comparateur(s).

Q2 : des essais cliniques randomisés comparant la stratégie diagnostique incluant la mesure du NO nasal en tant qu'examen de tri versus stratégie sans la mesure du NO nasal. A défaut : littérature synthétique regroupant des études comparatives non-randomisées avec le même objectif.

Toute étude correspondant aux critères énoncés ci-dessus, et publiée depuis la publication synthétique la plus récente sélectionnée.

Q3 : de préférence, RBP ou standards techniques. A défaut : autre littérature décrivant les conditions de réalisation.

2.2.2.2. Processus de sélection des documents identifiés

Après l'exclusion des doublons (n=2), une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter 46 autres documents ne correspondant pas aux critères énoncés ci-dessus.

Sur les 19 documents restants, ont ensuite été exclus, après un examen du document intégral, 10 documents. En plus des critères énoncés ci-dessus, les critères d'exclusion de cette seconde étape comprenaient : absence de précisions sur la méthode d'élaboration et/ou absence de gradation pour les recommandations de bonne pratique (RBP), RBP reprenant entièrement les préconisations d'autres RBP, études incluant des comparaisons historiques.

À l'issue de cette sélection, ont été donc retenues pour l'analyse neuf publications portant sur les sept documents suivants :

- deux revues systématiques avec méta-analyse ;
- deux recommandations de bonne pratique (une ayant donné lieu à deux publications) ;
- un Protocole National de Diagnostic et de Soins (ayant donné lieu à deux publications) ;
- deux standards techniques, pour la partie conditions de réalisation uniquement.

A noter qu'aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié. Par ailleurs, aucune étude clinique supplémentaire n'a été retenue.

Par ailleurs, certains organismes professionnels consultés ont signalé des références bibliographiques relatives au sujet, ces références étaient cependant soit déjà incluses dans l'analyse soit ne correspondaient pas aux critères de sélection de littérature de cette évaluation.

L'ensemble du processus de recherche et sélection est résumé dans le schéma ci-dessous (Figure 1).

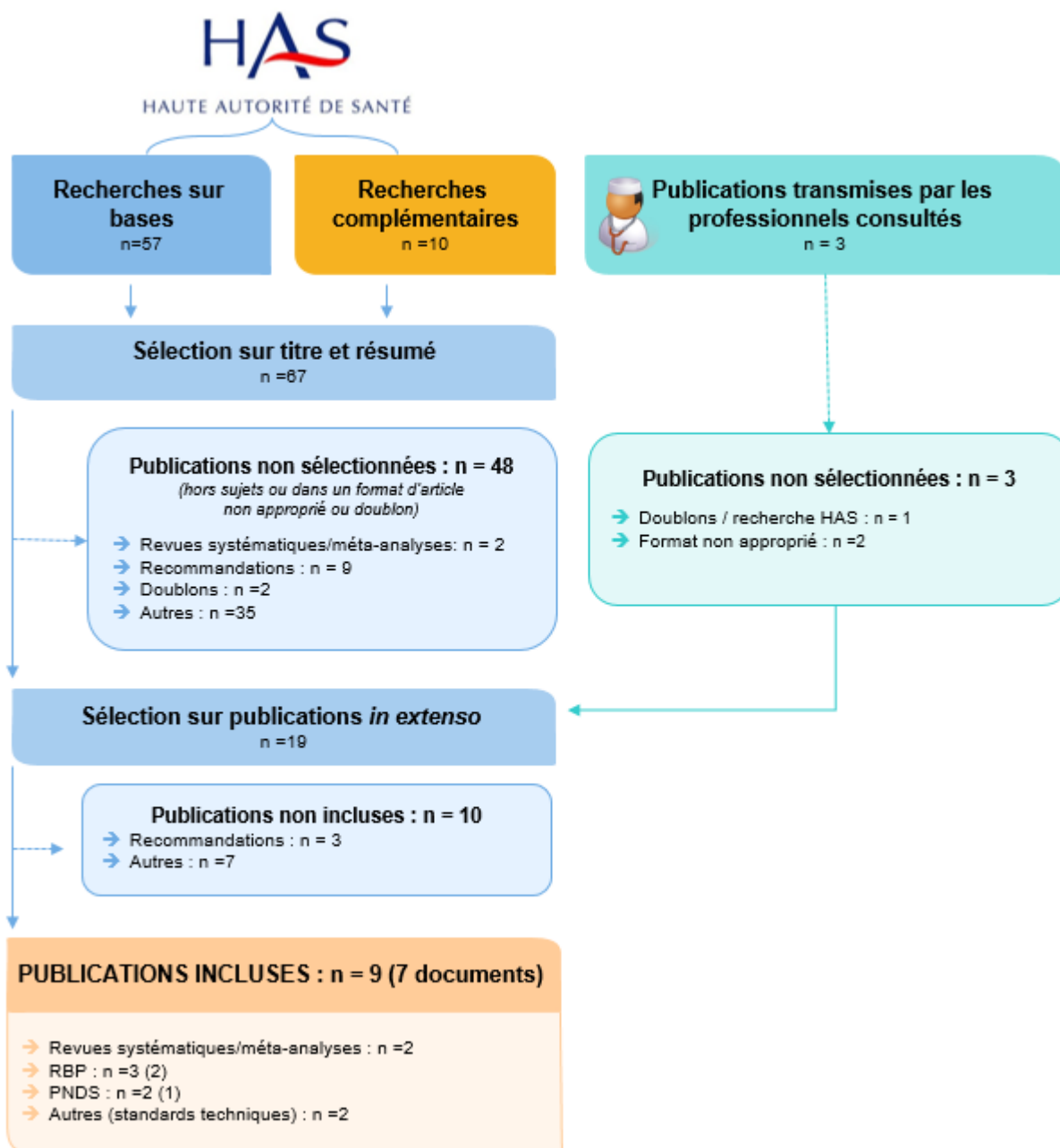


Figure 1 Flow chart résumant le processus de recherche et de sélection des références bibliographiques

2.2.3. Méthode d'analyse critique de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des publications ainsi retenues a été appréciée en s'appuyant sur le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » de la HAS¹², et la grille « Agree II » du consortium Agree¹³ pour les RBP, la Grille d'évaluation de la qualité méthodologique

¹² <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

¹³ Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.090449

d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins de la HAS¹⁴ pour le PNDS et la grille Amstar 2¹⁵ pour les revues systématiques. Les résultats de cette analyse critique sont présentés en Annexe 3, Annexe 4 et Annexe 5.

2.3. Recueil de la position des organismes professionnels et associations de patients

Les organismes professionnels (OP) et les associations des patients suivants ont été sollicités :

- pour les organismes professionnels :
 - la Fédération Française de Pneumologie – Conseil National Professionnel de Pneumologie ;
 - le Conseil National Professionnel de Pédiatrie ;
 - le Conseil National Professionnel d'Oto-rhino-laryngologie (ORL) et chirurgie cervico-faciale (CCF) ;
 - le Conseil National Professionnel des Pathologistes ;
 - le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire ;
 - le Collège de la Médecine Générale ;
 - le Centre de référence des maladies respiratoires rares ;
- pour les associations de patients :
 - l'Association Dyskinésie Ciliaire Primitive.

Ces organismes et associations ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁶. A ce titre, leurs réponses devaient représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS¹⁷.

En pratique, le président de chacun des organismes et associations a reçu un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS (argumentaire provisoire) contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Le président des organismes et associations ainsi sollicités pouvait répondre lui-même, ou désigner un ou des représentants pour répondre, également au nom de l'organisme ou de l'association.

Cette sollicitation a été envoyée le 30/06/2020. Les retours ont eu lieu entre le 09/07/2020 et le 05/08/2020.

Les réponses sont présentées *in extenso* en Annexe 8 de ce rapport ; elles ont été synthétisées par la HAS dans la partie 3.4 de ce rapport.

¹⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1342514/fr/grille-d-evaluation-d-un-pnds

¹⁵ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

¹⁶ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

¹⁷ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation

3.1. Analyse critique de la littérature synthétique

Deux recommandations de bonne pratique, un Protocole National de Diagnostic et de Soins et deux revues systématiques avec méta-analyse ont été retenus pour l'analyse :

- la recommandation de l'*American Thoracic Society (ATS)*, de 2018 (10, 12) ;
- la recommandation de l'*European Respiratory Society (ERS)*, de 2017 (9) ;
- le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares (RespiRare®), de 2017 (6, 13) ;
- la méta-analyse de Shapiro *et al*, de 2017 (14) ;
- la méta-analyse de Kouis *et al*, de 2015 (15).

Ces publications sont regroupées par type et présentées de façon plus détaillée dans les chapitres suivants. L'analyse de leurs énoncés est structurée de manière à répondre aux trois questions de la présente évaluation (cf. 2.1 Champ de l'évaluation).

3.1.1. Recommandations de bonne pratique (RBP)

3.1.1.1. Présentation

Les deux RBP traitent exclusivement du diagnostic de la DCP (cf. Tableau 2).

La RBP de l'ATS (10) étudie quatre tests diagnostiques, y compris la mesure du NO nasal¹⁸, par rapport aux tests de références définis comme la microscopie électronique (ME) et/ou les tests génétiques standards (recherche de ≤ 12 gènes). Elle pose la question des performances diagnostiques de la mesure du NO nasal comme test de remplacement des tests de références actuels.

La RBP de l'ERS (9) quant à elle étudie six tests diagnostiques disponibles, y compris la mesure du NO nasal, la ME et les tests génétiques¹⁹, par rapport à « un diagnostic final positif ou négatif ». Les auteurs ont expliqué leur choix de ne pas limiter le(s) comparateur(s) à un/des test(s) précis car il n'y a pas selon eux d'étalon-or pour le diagnostic de la DCP. La RBP pose la question de savoir si ces différents tests peuvent être inclus dans la démarche diagnostique de la DCP.

Tableau 2 : Présentation des RBP sélectionnées et analysées

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité	Organisme	Pays, année de parution
<i>Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline (10)</i>	Diagnostic de la DCP chez les enfants et les adultes avec une probabilité pre-test élevée d'être atteints de la DCP ²⁰ .	<i>American Thoracic Society (ATS)</i>	Etats-Unis, 2018

¹⁸ Les trois autres tests étudiés sont : les études génétiques sur un panel étendu (>12 gènes) ; la vidéo-microscopie à haute vitesse seule ; la fréquence du battement ciliaire ou analyse de forme d'onde ciliaire utilisant la microscopie optique sans enregistrement à grande vitesse.

¹⁹ Les trois autres tests étudiés sont : les symptômes cliniques seuls ; l'analyse vidéo à haute vitesse ; le marquage des protéines ciliaires par immunofluorescence.

²⁰ Caractérisés, selon cette RBP, par la présence d'au moins deux des quatre symptômes cliniques principaux, à savoir : (1) une toux productive (grasse) quotidienne, toute l'année, débutant avant six mois d'âge ; (2) une rhinosinusite non saisonnière quotidienne, toute l'année, débutant avant six mois d'âge ; (3) un syndrome de détresse respiratoire néonatal chez les nouveau-nés à terme, défini comme le besoin d'un soutien supplémentaire en oxygène ou en ventilation à pression positive pendant plus de 24 heures sans explication claire ; (4) des défauts de latéralité (par exemple *situs inversus totalis*), plus rarement d'autres anomalies de positionnement d'organes (par exemple *situs ambiguus*), avec ou sans malformations cardiaques congénitales.

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité	Organisme	Pays, année de parution
<i>European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia</i> (9)	Diagnostic de la DCP chez les patients (enfants et adultes) avec « suspicion clinique » de DCP.	<i>European Respiratory Society (ERS)</i>	Europe, 2017

3.1.1.2. Qualité méthodologique

Les deux RBP remplissent la majorité des critères de la grille Agree II en ce qui concerne la rigueur d'élaboration, la clarté de la présentation et l'indépendance éditoriale (cf. Annexe 3).

3.1.1.3. Énoncés des RBP

Place de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP (question 1)

Les recommandations et énoncés principaux des deux RBP sont présentés dans le Tableau 3.

Il ressort de leur analyse que les deux RBP s'accordent sur la place de la mesure du NO nasal comme examen à réaliser **en première ligne**²¹ dans la démarche diagnostique de la DCP chez les adultes et les enfants, à partir de cinq (10) ou six ans (9), chez qui on suspecte la DCP sur la base de symptômes cliniques. La force de recommandation est qualifiée de conditionnelle²² par une RBP (10) et de forte par l'autre (9) ; la qualité de preuve est modérée pour les deux RBP²³. À noter que seule la recommandation américaine (10) précise explicitement qu'il faut écarter la mucoviscidose avant de rechercher la DCP.

La RBP européenne (9) suggère également l'utilisation de cette mesure chez les enfants de moins de six ans. Cependant, la méthode de mesure à utiliser n'est alors pas la même que celle préconisée pour les adultes et les enfants plus âgés (cf. conditions de réalisations, ci-dessous). Pour ces enfants plus jeunes, la force de recommandation est qualifiée de faible²³ (la RBP souligne par ailleurs dans le texte que cette méthode de mesure a une « moindre sensibilité et spécificité »), la qualité de preuve associée est modérée (cf. Tableau 3). La RBP américaine quant à elle ne traite pas de cette catégorie d'âge²⁴.

Les deux RBP proposent également des algorithmes diagnostiques de la DCP²⁵, qui précisent davantage la place de la mesure du NO nasal. Selon ces algorithmes :

- la mesure du NO nasal est proposée **seule** comme examen de première ligne par la recommandation américaine (10, 12), tandis que, selon la recommandation européenne (9), cette mesure est à réaliser **en combinaison avec la vidéo-microscopie à haute vitesse (VMHV)** ;
- les deux RBP semblent s'accorder sur le fait que la mesure du NO nasal ne suffit pas à elle toute seule pour poser le diagnostic de la DCP²⁶. En effet, en cas de résultat effondré de la

²¹ Sous réserve de disponibilité du test pour une RBP (10).

²² Recommandation initialement qualifiée de forte mais dégradée par la suite pour des raisons présentées dans le Tableau 3

²³ Les deux RBP ont utilisé le système GRADE (cf. Annexe 6) comme échelle de gradation des forces de recommandations et du niveau de preuve.

²⁴ En effet, le champ de la RBP américaine a été limité à une seule méthode de mesure du NO nasal, qui est en général utilisée chez les enfants de plus de cinq ans.

²⁵ L'arbre diagnostique de la RBP américaine a été mis à jour en 2020 (12).

²⁶ Même si la RBP américaine étudie si la mesure du NO nasal peut remplacer les tests de référence actuels, et trouve des performances « équivalentes », elle conclut *in fine* à une nécessité d'utiliser une combinaison de tests (cf. Tableau 3).

mesure du NO nasal (considéré comme fortement suggestif de la DCP), elles préconisent de réaliser alors d'autres tests (MET, tests génétiques) pour confirmer le diagnostic de la DCP ;

- les deux RBP semblent s'accorder également sur le fait qu'une valeur normale de la mesure du NO nasal ne suffit pas pour exclure le diagnostic de la DCP, au cas où le patient présenterait des symptômes cliniques fortement évocateurs de la DCP (recommandation gradée pour (9) uniquement : force de recommandation faible, qualité de preuve modérée²³). Dans ce cas, il est suggéré de continuer l'exploration diagnostique en utilisant d'autres tests disponibles.

Par ailleurs, les deux RBP citent des **résultats de spécificité et de sensibilité de la mesure du NO nasal** :

- la recommandation américaine (10) reprend les résultats de la méta-analyse publiée par les mêmes auteurs en 2017 (14), également identifiée par la recherche bibliographique menée dans le cadre de cette évaluation, et analysée dans le chapitre 3.1.3. ;
- la recommandation européenne (9) a analysé quatre études diagnostiques et rapporte leurs résultats individuels (cf. Tableau 4), en précisant que la sensibilité retrouvée allait de 0,9 à 1,0, et la spécificité de 0,75 à 0,97. Cependant, la RBP ne précise pas les comparateurs utilisés dans ces études²⁷, sauf pour une (en l'occurrence, ME et tests génétiques). A noter que les auteurs ont également réalisé une analyse de qualité des quatre études (en s'appuyant sur GRADE), mais qui n'est présentée que de manière groupée pour les quatre études, et non individuelle (étude par étude). Cette qualité globale est qualifiée par les auteurs de modérée, en raison du caractère indirect des données.

L'utilité clinique de la mesure du NO nasal (question 2)

Les deux RBP (9, 10) précisent avoir basé leurs préconisations uniquement sur les études de performances diagnostiques, qui ne renseignent pas l'impact et l'amélioration des « critères de jugement importants pour les patients » (cf. Tableau 3). Les deux RBP soulignent avoir dégradé, pour cette raison, leur appréciation de la qualité globale des preuves disponibles.

Conditions de réalisation (question 3)

La recommandation américaine (10) précise les points suivants :

- la mesure devrait être réalisée en utilisant un analyseur à chimiluminescence, étant donné qu'il s'agit de la « seule technique actuellement recommandée pour la mesure du NO nasal dans la DCP » selon les procédures opératoires définies conjointement par l'ATS et l'ERS en 2005 (16). Concernant les appareils portables utilisant un analyseur électrochimique, la RBP suggère d'effectuer des études complémentaires afin d'évaluer leurs performances diagnostiques et valider leur utilisation ;
- la mesure doit être réalisée dans un centre spécialisé ;
- les valeurs du NO nasal pouvant être transitoirement diminuées en cas d'infections respiratoires virales aiguës ou d'une sinusite, il est indiqué, sur la base d'avis d'experts, de confirmer un premier résultat effondré de NO par une deuxième mesure qui aura lieu au plus tôt deux semaines après la première mesure ;
- la fiabilité des résultats de mesure peut être compromise par une obstruction nasale, un dysfonctionnement de l'équipement, des valeurs élevées du NO ambiant ou par un manque de coopération du patient (selon les résultats de la MA des mêmes auteurs (14)).

²⁷ L'analyse ultérieure montre que ces études ont inclus des comparateurs différents (cf. Tableau 8), dont certaines combinaisons non retenues pour cette évaluation.

On note que cette RBP a limité sa sélection bibliographique aux études utilisant la méthode de fermeture du palais et le débit de mesure recommandé par les procédures opératoires susmentionnées (16). Elle suggère d'effectuer des études complémentaires chez les enfants de moins de cinq ans, pour lesquels la méthode de fermeture du palais n'est pas facilement réalisable et pour lesquels, par conséquent, c'est la méthode en ventilation courante qui est utilisée.

Enfin, il est à noter que cette RBP ne mentionne pas explicitement le seuil de mesure à utiliser dans ses préconisations. Une valeur du NO nasal inférieure à 77 nl/min est mentionnée en introduction comme caractéristique de la DCP. Par ailleurs, elle suggère d'effectuer des études complémentaires afin de déterminer « les valeurs du NO nasal en fonction de l'âge », ainsi que les seuils de classement pour la méthode en ventilation courante.

La recommandation européenne (9) quant à elle :

- préconise également l'utilisation d'un analyseur à chimioluminescence si possible (recommandation forte) ; pour les appareils avec analyseurs portables les protocoles de mesure et les seuils seraient encore à établir ;
- distingue deux méthodes de mesure en fonction de l'âge : la méthode de fermeture du palais pour les adultes et enfants de plus de six ans (recommandation forte) ; la méthode en ventilation courante pour les enfants de moins de six ans (recommandation faible), pour laquelle les protocoles standardisés de mesure seraient encore à établir ;
pour la méthode de fermeture du palais, la RBP rappelle également les manœuvres recommandées dans la littérature (16) : apnée ou expiration orale contre la résistance ;
- précise qu'aucun seuil de mesure ne peut actuellement être recommandé, les différentes études ayant utilisé des seuils différents ; par ailleurs, pour les enfants de moins de six ans, les seuils seraient encore à établir.

En ce qui concerne le fondement de ces préconisations sur les conditions de réalisation de la RBP de l'ERS :

- celles qui sont gradées se basent sur les procédures opératoires susmentionnées (de l'ATS et l'ERS de 2005) (16) ainsi que sur les mêmes preuves que celles qui ont servi de base pour les préconisations sur la place de la mesure (*cf.* Tableau 3) ;
- les autres préconisations semblent se baser sur l'ensemble de la littérature identifiée (y compris des études de type cas-témoin).

Tableau 3 : Place de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP – Principales conclusions et énoncés des RBP analysées.

Titre de la RBP/référence	Pays, année de parution	Énoncés ou recommandations principales	Force de recommandation, qualité de preuve	Références associées
<i>Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. (10)</i>	Etats-Unis, 2018	Chez les patients coopératifs, âgés de cinq ans ou plus , et avec un phénotype clinique compatible avec la DCP, chez qui la mucoviscidose a été écartée au préalable, il est suggéré d'utiliser la mesure du NO nasal pour le diagnostic de la DCP, plutôt que la MET et/ou les tests génétiques standards.	Recommandation conditionnelle ²⁸ (« en raison de manque de données sur les critères de jugement importants pour les patients, à long terme »). Qualité de preuve modérée concernant les performances diagnostiques ; Qualité de preuve globale très faible ²⁹ .	La RBP se base principalement sur la revue systématique de Shapiro <i>et al</i> de 2017 (14) ayant comparé les performances diagnostiques de la mesure du NO nasal par rapport à la MET et/ou les tests génétiques standards.
		Chez les patients présentant un phénotype clinique compatible et un faible taux de NO nasal à deux reprises, un diagnostic présumé de DCP peut être établi. La MET et/ou les tests génétiques sont indiqués pour établir le pronostic clinique, améliorer la compréhension de la DCP ou pour tenir compte des autres maladies respiratoires également associées à un faible taux de NO nasal.	Énoncé dans le texte.	
		L'utilisation de la mesure du NO nasal comme test de dépistage de la DCP dans la population générale, ne présentant pas de symptômes cliniques clés de la DCP, se traduira par une valeur prédictive positive réduite et est fortement déconseillée.	Énoncé dans le texte.	Aucune
		Les parties prenantes de la DCP s'accordent sur l'importance de confirmer le diagnostic établi sur la base de la mesure du NO nasal par la ME et/ou les tests génétiques	Énoncé dans le texte	

²⁸ Recommandation initialement qualifiée de forte en raison des « excellentes performances » du test, mais dégradée ensuite pour des raisons présentées par la suite dans le Tableau 3

²⁹ En raison « des incertitudes majeurs sur l'impact du diagnostic de la DCP sur la santé du patient à long terme ».

		En cas de valeur normale du NO nasal, le diagnostic de la DCP est moins probable. Poursuivre l'exploration diagnostique, en cas de symptômes cliniques caractéristiques, ou pour des déficits immunitaires primaires	Énoncé dans l'arbre diagnostique (12)	Aucune
		Alors que la mesure du NO nasal (lorsqu'elle est correctement réalisée) peut avoir des performances diagnostiques équivalentes à celles de la MET et des tests génétiques, elle ne devrait pas remplacer complètement ces tests dans tous les cas. Les cliniciens devraient plutôt apprécier la valeur diagnostique ajoutée de plusieurs tests positifs, en particulier la mesure du NO nasal avec les tests génétiques ou la MET.	Énoncé dans le texte	
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (9)	Europe, 2017	La mesure de NO nasal devrait faire partie de la démarche diagnostique de la DCP, chez les enfants de plus de six ans et chez les adultes avec suspicion de DCP, avec l'utilisation, de préférence, d'un appareil à chimioluminescence et d'une technique permettant de fermer le palais mou.	Recommandation forte. Qualité de preuve modérée ³⁰ .	Quatre études diagnostiques prospectives ayant évalué les performances de la mesure du NO nasal chez des patients suspectés d'avoir une DCP, « avec en fin de compte un diagnostic positif ou négatif »
		Chez les enfants de moins de six ans, suspectés d'avoir une DCP, il est suggéré de mesurer le NO nasal en ventilation courante dans le cadre de l'exploration diagnostique	Recommandation faible. Qualité de preuve modérée.	Une étude de type cas-témoins, une étude diagnostique prospective (17)
		Chez les patients présentant des symptômes cliniques fort évocateurs de la DCP, il est suggéré de continuer l'exploration diagnostique, même si le niveau du NO nasal est normal.	Recommandation faible. Qualité de preuve modérée.	

³⁰ Les auteurs ont qualifié la qualité des preuves de modérée, car basée sur des études diagnostiques, dont les résultats sur « les performances diagnostiques ne peuvent pas informer sur les conséquences en aval d'une prise en charge clinique ultérieure ».

Les performances diagnostiques varient selon le type d'analyseur, la méthode de prélèvement et l'âge des patients	Énoncé dans le texte	Une revue systématique avec méta-analyse de 2014 (18)
La mesure du NO nasal chez les jeunes enfants est possible ; cependant, la discrimination entre les patients atteints de DCP et les témoins est réduite car le NO nasal est inversement proportionnel à l'âge chez les patients sains de moins de 12 ans.	Énoncé dans le texte	Une étude de type cas-témoins et une étude chez les enfants sains.
La méthode en ventilation courante ou les analyseurs portables sont moins sensibles et spécifiques mais peuvent contribuer à la décision diagnostique.	Énoncé dans le texte	
La mesure du NO nasal n'est pas suffisamment performante pour exclure ou confirmer la DCP toute seule, mais étant donné qu'elle est relativement facile à réaliser, non invasive et abordable, le panel a estimé qu'elle devrait être utilisée dans la démarche diagnostique chez les patients suspects d'avoir la DCP.	Énoncé dans le texte	Avis d'expert

ME(T) = microscopie électronique (à transmission) ; DCP = dyskinésie ciliaire primitive.

Tableau 4 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RBP européenne (9)

Auteur, année (référence)	Comparateur	Résultats	Seuil utilisé (nl/min)	Qualité des preuves (selon GRADE)
Jackson 2016 (19)	Non-précisé	Méthode FP (apnée ou expiration orale) Se 0,90 (0,74-0,98) Sp 0,95 (0,90-0,98)	30	Qualité des preuves : modérée Analyse des facteurs pouvant diminuer la qualité des preuves : 1) risque de biais : pas sérieux 2) caractère indirect des données : sérieux (car « pas de critères de jugement importants pour les patients évalués ») 3) résultats inconsistants : pas sérieux 4) imprécision : pas sérieux 5) biais de publication : non-détecté
Beydon 2015 (17)	Non-précisé	Méthode FP Se 0,91 (0,79-0,98) Sp 0,86 (0,68-0,96)	82,2	
		Méthode VC Se 0,90 (0,78-0,97) Sp 0,97 (0,86-0,999)	40	
Leigh 2013 (20)	ME et tests génétiques	Méthode FP (expiration orale) Se 0,99 (0,92-0,9996) Sp 0,75 (0,64-0,84)	77	
Marthin 2011 (21)	Non-précisé	Méthode FP (apnée) Se 0,92 (0,62-0,998) Sp 0,96 (0,85-0,995)	52,5	
		Méthode FP (ECR) Se 1,0 (0,54-1,0) Sp 0,94 (0,79-0,99)	72,6	
		Méthode VC Se 0,93 (0,66-0,998) Sp 0,80 (0,69-0,88)	47,4	

FP = fermeture du palais ; VC = ventilation courante ; ECR = expiration contre résistance ; ME = microscopie électronique ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité.

En résumé, les deux RBP s'accordent sur les points suivants :

- la mesure du NO nasal a sa place comme examen de première ligne dans la démarche diagnostique de la DCP chez les adultes et les enfants de plus de cinq ou six ans, présentant des symptômes de DCP. La force de cette conclusion est conditionnelle à forte ; la qualité de preuve associée est modérée. A noter qu'une RBP préconise d'utiliser cette mesure en combinaison avec la VMHV, selon l'autre RBP elle est proposée seule à ce niveau. Une seule RBP précise qu'il faut écarter le diagnostic de la mucoviscidose au préalable ;
- dans tous les cas, une mesure du NO nasal « positive » (c'est-à-dire une concentration en NO nasal effondrée) doit être suivie par un autre test pour confirmer le diagnostic de la DCP (avis d'expert) ;
- par ailleurs, une mesure du NO nasal normale ne suffit pas pour écarter le diagnostic de la DCP dans le cas des patients qui présenteraient des symptômes cliniques fortement évocateurs de la DCP (recommandation gradée par une seule RBP : force faible ; qualité de preuve modérée) ;
- quant à l'utilité clinique de la mesure, aucune étude ayant été analysée par les deux RBP ne renseigne sur ce point ;
- enfin, en ce qui concerne les conditions de réalisation, la méthode à privilégier chez les adultes et les enfants de plus de cinq/six ans, est la méthode de fermeture du palais, couplée à un analyseur à chimiluminescence ; aucun seuil n'est recommandé de manière explicite.

Par ailleurs :

- l'une des deux RBP suggère la réalisation de cette mesure également chez les enfants plus jeunes (recommandation faible) ; dans cette population, elle serait à réaliser avec une méthode distincte (méthode en ventilation courante) ;
- enfin, concernant encore les conditions de réalisation, une des deux RBP indique, sur la base d'avis d'expert, de confirmer un premier résultat effondré de NO par une deuxième mesure qui aura lieu au plus tôt deux semaines après la première mesure.

3.1.2. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins

3.1.2.1. Présentation

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)³¹ de la DCP de 2017 (6) a été élaboré par le Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares (RespiRare®), à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, qui a ensuite été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire, en tenant compte des spécificités de la prise en charge de cette maladie en France.

³¹ Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont des référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares.

Son objectif est de préciser, pour les professionnels de santé, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de DCP, afin d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi sur l'ensemble du territoire français.

3.1.2.2. Qualité méthodologique

Selon l'analyse à l'aide de la Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (*cf.* Annexe 4), le PNDS de la DCP remplit la majorité des critères relatifs à la constitution du groupe d'élaboration et au contenu du PNDS. Cependant, certains critères relatifs à l'argumentaire scientifique ne sont pas entièrement ou aucunement remplis (par exemple, présentation et/ou discussion des biais des études retenues).

3.1.2.3. Énoncés du PNDS

Place de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP (question 1)

Le PNDS de 2017 (6) place la **mesure du NO nasal, seule ou avec** l'étude du mouvement ciliaire *ex vivo* en **microscopie optique** (MO), **en première ligne** dans la démarche diagnostique de la DCP, c'est-à-dire chez les patients présentant les signes cliniques évocateurs, chez qui la mucoviscidose, les déficits immunitaires, ainsi que les pathologies auto-immunes (chez les adultes), ont été écartés au préalable.

Dans le cas d'au moins un test anormal et/ou du tableau clinique très évocateur, il faut poursuivre la démarche diagnostique en réalisant d'autres examens (en général VMHV, puis ME, puis tests génétiques, voir 1.2.1).

Le PNDS cite les valeurs de sensibilité de 90 % et de spécificité 95 % pour cet examen, sans préciser le comparateur. Selon l'argumentaire scientifique (13) qui accompagne le texte du PNDS, une revue systématique avec méta-analyse et trois études prospectives portant sur la mesure du NO nasal ont été incluses pour élaborer la partie relative à l'évaluation diagnostique du PNDS. En matière de performances diagnostiques, seuls les résultats de deux études prospectives sont rapportés dans l'argumentaire (*cf.* Tableau 5). Les auteurs du PNDS n'ont pas commenté la qualité de ces études.

Tableau 5 : Résultats des études diagnostiques présentés dans le PNDS (13)

Auteur, année (référence)	Compara- rateur	Résultats	Seuil utilisé (nl/min)	Qualité des preuves	Commentaire
Jackson 2016 (19)	Non- précisé	Se 91 % ; Sp 96 %	30	NP	
Beydon 2015 (17)	Non- précisé	Se et Sp « proches de 90 % » « Méthode d'analyse repro- ductible et discriminante pour le diagnostic de DCP notam- ment pour les enfants < 8 ans. »	Non- précisé	NP	Porte sur « NO nasal en vo- lume courant plus bas que par les autres méthodes (apnée, expiration contre ré- sistance) »

Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; NP = non-précisé

L'utilité clinique de la mesure du NO nasal (question 2)

Le PNDS ne traite pas explicitement de ce point.

Conditions de réalisation (question 3)

Le PNDS précise les points suivants :

- la mesure du NO nasal doit être réalisée dans un centre spécialisé ;
- elle doit être réalisée en l'absence d'obstruction nasale et de sinusite, avec une désobstruction éventuellement complétée par une antibiothérapie préalable à large spectre ;
- il existe différentes techniques de mesure (apnée, expiration contre résistance, respiration en volume courant). Leur utilisation dépend de l'âge des enfants, elles sont parfois difficiles à réaliser chez les plus jeunes. Le PNDS ne se prononce pas en faveur d'une technique particulière par rapport aux autres.

En revanche, le PNDS ne précise pas le type d'analyseur (chimiluminescence ou électrochimie) à utiliser.

Par ailleurs, aucune valeur de seuil en dessous de laquelle une DCP est suspectée, n'est précisée. La valeur normale des personnes saines est précisée : elle est en général supérieure à 250 nl/min selon le PNDS mais aucune des deux publications relatives à ce PNDS (6, 13) ne présente les arguments ayant permis d'arriver à cette valeur.

3.1.3. Les revues systématiques avec méta-analyse

3.1.3.1. Présentation

Les deux méta-analyses sélectionnées (14, 15) étudient les performances diagnostiques de la mesure du NO nasal dans la DCP. Cependant, elles présentent certaines différences entre elles :

- concernant l'âge de la population incluse, la MA de Shapiro *et al.* (14) porte sur les patients de plus de cinq ans, celle de Kouis *et al.* (15) ne limite pas l'âge ;
- la MA de Shapiro *et al.* (14) n'a inclus que des études utilisant un analyseur à chimiluminescence et la méthode avec fermeture du voile du palais³², alors que celle de Kouis *et al.* (15) n'a pas fait de sélection sur la base de méthode ni analyseur utilisé (c'est-à-dire, les études utilisant un analyseur à électrochimie ou la méthode de ventilation courante ont également été incluses)³³ ;

³² Par ailleurs, pour les études ayant utilisé les deux méthodes (c'est-à-dire ventilation courante et fermeture du palais), n'ont été pris en compte que les résultats chez les patients ayant été testés avec la méthode de fermeture du palais.

³³ Cependant, il s'avère que les études diagnostiques prospectives analysées dans cette RS (seul type d'études pris en compte dans ce rapport) ont toutes utilisé un analyseur à chimiluminescence.

- enfin, la MA de Shapiro *et al.* (14) compare la mesure du NO nasal à la microscopie électronique et/ou les tests génétiques, alors que celle de Kouis *et al.* (15) retient également la vidéomicroscopie à haute vitesse en plus de ces deux comparateurs³⁴. Pour rappel, la VMHV ne fait pas partie des comparateurs de cette évaluation.

Ces différences pourraient être expliquées par le fait que la méta-analyse de Shapiro *et al.* (14) a été réalisée en vue de la rédaction des recommandations de bonne pratique nord-américaines, alors que la méta-analyse de Kouis *et al.* (15) a été réalisée par une équipe européenne. Or, il existe des différences de pratiques, de disponibilité de tests et de centres d'expertise entre les Etats-Unis et les pays européens :

- la méthode en ventilation courante, généralement utilisée chez les enfants de moins de cinq ans, ne semble pas répandue aux Etats-Unis ;
- l'utilisation de la vidéomicroscopie à haute vitesse ne semble pas répandue aux Etats-Unis.

A noter que ces différences de pratiques pourraient être aussi à l'origine de différences entre les deux RBP analysées dans le précédant chapitre.

3.1.3.2. Qualité méthodologique

La principale limite de ces deux MA réside dans le fait qu'elles ont retenu dans leurs calculs (synthèse quantitative) à la fois des études diagnostiques prospectives (c'est-à-dire ayant inclus des patients suspectés de DCP, mais sans confirmation), et des études de type cas-témoins (c'est-à-dire avec des patients ayant un diagnostic déjà confirmé et des individus sains). Ce dernier type d'étude ne correspond pas aux critères de recherche fixés pour cette évaluation (voir grille PICO page 13), et est, par ailleurs, à risque de surestimer les performances diagnostiques du test car les cas et les témoins sont en général très caractéristiques. A noter que les auteurs de deux MA n'ont pas effectué (15) ou présenté les résultats (14) d'une synthèse quantitative (méta-analyse) pour le sous-groupe des seules études diagnostiques prospectives.

En ce qui concerne les autres aspects de qualité méthodologique, les deux MA ne remplissent pas tous les critères de la grille Amstar 2 (*cf.* l'analyse en Annexe 5). Ainsi elles, n'ont, par exemple, pas fourni de plan *a priori*, ni renseigné tous les éléments relatifs aux méthodes de groupement des résultats, ni fourni la liste des études exclues.

3.1.3.3. Résultats et conclusions

Performances diagnostiques de la mesure du NO nasal (question 1)

Comme précisé ci-dessus, certaines études incluses dans la synthèse quantitative (méta-analyse) des deux publications ne correspondent pas aux critères de recherche fixés pour cette évaluation et rendent ces calculs à risque de biais. Par conséquent, ces résultats quantitatifs ne sont présentés qu'à titre d'information en Annexe 7.

En revanche, les résultats de leur analyse qualitative des études diagnostiques prospectives sont présentés et analysés dans ce chapitre.

³⁴ À noter que la RS de Shapiro *et al.* (14) précise avoir exclu les études utilisant uniquement la VMHV comme test de référence, ou bien des études où au moins 30 % de sujets ont eu de défauts « non-standards » à la ME, ainsi que les études où le test étudié faisait également partie du test de référence.

RS de Shapiro *et al.* (14)

Cette RS a inclus quatre études diagnostiques prospectives.

Ses auteurs indiquent avoir effectué une synthèse quantitative (méta-analyse) en sous-groupe de ces quatre études, mais n'en ont pas présenté les résultats. Ils indiquent uniquement que les performances diagnostiques ainsi calculées « ont été légèrement inférieures » aux résultats de la MA de toutes les études incluses (cf. Annexe 7).

On note dans la présentation des résultats individuels et de la critique de ces quatre études (cf. Tableau 6) que :

- les sensibilités du NO nasal allaient de 0,75 (0,59-0,87) à 0,99 (0,92-1,00) ; les spécificités de 0,71 (0,48-0,89) à 0,90 (0,84-0,95), par rapport aux différent(e)s (combinaisons de) comparateurs ;
- les seuils utilisés dans ces quatre études variaient de 77 nl/min à 100 nl/min ;
- une seule étude (de Leigh *et al.* publiée en 2013) sur quatre a été associée à un faible risque de biais et à une bonne transposabilité de ses résultats selon les auteurs de la MA (en s'appuyant sur la grille Quadas-2). A titre d'information, cette étude inclut 155 patients, utilise le seuil de 77 nl/min et trouve les résultats suivants : sensibilité 0,99 (0,92-1,00), spécificité 0,75 (0,64-0,84), par rapport à la ME ou les tests génétiques.

Tableau 6 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RS de Shapiro *et al.* (14)

Auteur, année (Référence)	Comparateur	Résultats	Seuil utilisé	Risque de biais ³⁵	Transposabilité des résultats ³⁵
Beydon 2015 (17) ³⁶	MET et/ou TG	Se 0,91 (0,79-0,98) Sp 0,86 (0,68-0,96)	82	Haut pour le test évalué, incertain pour le comparateur	Faible risque de problèmes de transposabilité
Leigh 2013 (20)	MET ou TG	Se 0,99 (0,92-1,00) Sp 0,75 (0,64-0,84)	77	Faible pour tous les paramètres	Faible risque de problèmes de transposabilité
Papon 2012 (22)	MET	Se 0,92 (0,64-1,00) Sp 0,71 (0,48-0,89)	100	Faible pour tous les paramètres	Risque incertain concernant le comparateur
Pifferi 2011 (23) ³⁷	MET ou VMHV avec confirmation par TG <i>post-hoc</i>	Se 0,75 (0,59-0,87) Sp 0,90 (0,84-0,95)	96	Incertain pour le test évalué	Faible risque de problèmes de transposabilité

³⁵ Apprécié par les auteurs de la MA avec la grille Quadas-2.

³⁶ À noter que les auteurs de la MA (14) n'ont pas inclus dans leurs calculs les patients suivants de cette étude : les patients éprouvant des difficultés techniques avec la mesure du NO nasal (n=39), les patients chez qui les résultats du test de référence n'ont pas été concluants (n=56) ; les patients chez qui la mesure a été effectuée en ventilation courante (n=12).

³⁷ À noter que les auteurs de la MA (14) n'ont pas inclus dans leurs calculs les patients suivants de cette étude : les patients éprouvant des difficultés techniques avec la mesure du NO nasal (n=3), les patients chez qui la mesure a été effectuée en ventilation courante (n=36).

MET = microscopie électronique à transmission ; TG = tests génétiques ; VMHV = vidéo-microscopie à haute vitesse ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité.

RS de Kouis et al. (15)

Cette RS inclut quatre études diagnostiques prospectives³⁸. On note dans la présentation des résultats individuels et de la critique de ces quatre études (cf. Tableau 7) que :

- les sensibilités du NO nasal allaient de 0,91 (0,79-0,98) à 0,99 (0,92-1,00) avec la méthode de fermeture du palais (4/4) ; elles étaient de 0,90 (0,78-0,97) et de 0,93 (0,66-1,00) pour la méthode en ventilation courante (2/4) ; les spécificités allaient de 0,75 (0,64-0,84) à 0,96 (0,85-0,99) avec la méthode de fermeture du palais (4/4) ; elles étaient de 0,80 (0,69-0,88) et de 0,97 (0,86-1,00) pour la méthode en ventilation courante (2/4) ; par rapport aux différent(e)s (combinaisons de) comparateurs³⁹ ;
- les seuils utilisés dans ces quatre études variaient de 52 nl/min à 126 nl/min pour la méthode de fermeture du palais, et de 40 à 47 nl/min pour la méthode en ventilation courante (2/4) ;
- une seule étude (20) sur quatre a été associée à un faible risque de biais et à une bonne transposabilité de ses résultats selon les auteurs (en s'appuyant sur la grille Quadras-2). Il s'agit de la même étude caractérisée ainsi par l'autre méta-analyse (14) également.

Tableau 7 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RS de Kouis et al (15)

Auteur, année (Référence)	Comparateur	Résultats ⁴⁰	Seuil utilisé	Risque de biais ³⁵	Transposabilité des résultats ³⁵
Beydon 2015 (17)	VMHV, MET et/ou TG	Méthode FP Se 0,91 (0,79-0,98) Sp 0,86 (0,68-0,96)	82,2	Incertain pour les flux et la chronologie, faible pour les autres paramètres	Faible risque de problèmes de transposabilité
		Méthode VC Se 0,90 (0,78-0,97) Sp 0,97 (0,86-1,00)	39,9		
Leigh 2013 (20)	MET et TG	Se 0,99 (0,92-1,00) Sp 0,75 (0,64-0,84)	76,9	Faible pour tous les paramètres	Faible risque de problèmes de transposabilité
Marthin 2011 (21)	MET et VMHV	Méthode FP Se 0,92 (0,62-1,00) Sp 0,96 (0,85-0,99)	52,5	Incertain pour le test évalué, faible pour les autres paramètres	Faible risque de problèmes de transposabilité
		Méthode VC Se 0,93 (0,66-1,00) Sp 0,80 (0,69-0,88)	47,4		

³⁸ Pour la comparaison des études diagnostiques prospectives incluses entre les différentes publications synthétiques, y compris ces deux MA, voir Tableau 8.

³⁹ Dont certains non-retenus pour cette évaluation (deux études).

⁴⁰ Sauf indication contraire, la méthode utilisée est la méthode de fermeture du palais

Corbelli 2004 (24)	MET	Se 0,94 (0,71-1,00) Sp 0,88 (0,64-0,99)	126	Incertain pour le test évalué, faible pour les autres paramètres	Faible risque de problèmes de transposabilité
--------------------------	-----	--	-----	--	---

FP = fermeture du palais ; VC = ventilation courante ; MET = microscopie électronique à transmission ; TG = tests génétiques ; VMHV = vidéo-microscopie à haute vitesse ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité.

L'utilité clinique de la mesure du NO nasal (question 2)

Les deux RS n'ont pas inclus d'études ayant comparé la stratégie diagnostique avec la mesure du NO nasal versus une stratégie sans la mesure du NO nasal. Par conséquent, elles ne renseignent pas sur l'utilité clinique de la mesure.

A titre d'information, les deux méta-analyses trouvent des valeurs de rapport de vraisemblance positif élevés et de rapport de vraisemblance négatif faibles (cf. Annexe 7). Cependant, comme précisé ci-dessus, ces résultats sont issus d'une synthèse des résultats des études prospectives diagnostiques et des études de type cas-témoins, et ne peuvent être exploités pour cette évaluation.

Conditions de réalisation (question 3)

Les deux RS n'ont pas eu pour objectif de se prononcer sur les conditions de réalisation. On note tout de même qu'elles ont inclus des études diagnostiques prospectives avec des conditions de réalisations précises ; leurs conclusions ne s'appliquent par conséquent que dans ces conditions :

- analyseur utilisant la technique de chimiluminescence ;
- un débit de mesure de 0,25-3 l/min (d'après les procédures opératoires définies conjointement par l'ATS et l'ERS en 2005 (16)) ;
- méthode avec fermeture du voile du palais (2/2) ou en ventilation courante (1/2).

En ce qui concerne le seuil de classement, on note que les études incluses dans les deux publications ont toutes utilisé des seuils différents.

En résumé :

- les résultats de la synthèse quantitative (méta-analyse) des deux revues systématiques sélectionnées ne peuvent être exploités compte tenu de leurs limites (voir ci-dessus) ; ils sont à risque de surestimer les performances diagnostiques du test ;
- l'analyse qualitative réalisée par ces deux publications met cependant en avant, pour son absence de risque de biais, une étude diagnostique prospective, publiée en 2013, ayant inclut 155 patients, qui trouve, pour la méthode de fermeture de palais, en comparaison à la microscopie électronique et les tests génétiques, une très bonne sensibilité (0,99 ; IC à 95 % de 0,92 à 1,00) mais une moins bonne spécificité (0,75 ; IC à 95 % de 0,64 à 0,84).

Les autres études prospectives analysées présentent des résultats variables de sensibilité et de spécificité. Elles ont utilisé des seuils de classement différents et présentent, selon les auteurs des deux publications, certains risques de biais ou de transposabilités des résultats. Elles ont par ailleurs également inclus des (combinaisons de) comparateurs différent(e)s, dont certain(e)s non retenu(e)s pour cette évaluation ;

- les deux publications ne renseignent pas sur l'utilité clinique de la mesure ;
- enfin, on note que les résultats des deux publications font référence aux conditions de réalisations suivantes : méthode avec fermeture du voile du palais (2/2) ou en ventilation courante (1/2), un débit de mesure de 0,25 -3 l/min, un analyseur utilisant la technique de chimiluminescence.

3.2. Analyse des standards techniques portant sur les conditions de réalisation

Pour répondre à la dernière question de cette évaluation, qui consiste à décrire les conditions techniques pour permettre la bonne réalisation de la mesure du NO nasal, des documents de type standards techniques ont été recherchés, afin de compléter les données présentées et analysées dans le chapitre 3.1.

3.2.1. Présentation

Deux documents techniques ont été identifiés et retenus pour l'analyse :

- les standards techniques d'*European Respiratory Society (ERS)*, portant sur plusieurs biomarqueurs dans les maladies respiratoires, y compris le NO nasal, de 2017 (25) ;
- un document technique nord-américain sur les modes opératoires standardisés pour la mesure du NO nasal, de 2020 (3)⁴¹.

Le but de ces documents est de présenter des modes opératoires standardisés et de fournir des normes techniques et recommandations pour la collecte d'échantillons et les approches analytiques.

En ce qui concerne leur méthode d'élaboration :

- le document de l'ERS (25) se base sur une revue de la littérature et avis d'experts ;
- le document nord-américain (3) évoque se baser sur les modes opératoires standardisés utilisés par le réseau des centres nord-américains spécialisés dans le traitement de la DCP. Il n'y a pas de détails sur la méthode exacte de l'élaboration.

3.2.2. Énoncés principaux des standards techniques

Selon les derniers standards techniques de l'ERS de 2017 (25) :

- il n'y a pas de valeurs de référence du NO nasal définies de manière consensuelle. Les quelques études rapportant les valeurs moyennes chez les sujets sains ou bien atteints de la DCP ont utilisé des débits de mesure différents, ce qui pourrait expliquer l'hétérogénéité de leurs résultats ;
- la plupart des études dans la littérature utilisent les analyseurs à chimiluminescence et prélèvent le gaz directement par aspiration à partir d'une narine, en utilisant le débit intrinsèque de l'analyseur à chimiluminescence (5 m/s) ou d'une pompe externe ;
La récente introduction de dispositifs électrochimiques portables pose des « difficultés méthodologiques supplémentaires » mais l'utilisation de la « méthode d'expiration à un débit de 50 ml/s peut être recommandée » ;

⁴¹ Publication du même auteur principal que la RBP de l'ATS (10) (12) et la MA de Shapiro *et al* 2017 (14)

- deux méthodes de prélèvement sont recommandées : l'aspiration avec échantillonnage en série et l'expiration avec échantillonnage en parallèle. La première permet d'obtenir la fermeture du palais mou, en retenant le souffle (apnée), ou par une expiration orale contre résistance ou une élévation volontaire du palais mou. Chez les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas retenir leur souffle, la mesure peut être obtenue pendant la respiration en ventilation courante.

Les standards techniques nord-américains (3) quant à eux précisent les points suivants :

- en ce qui concerne le seuil de classement, ces standards suggèrent de considérer les valeurs inférieures à 77 nl/min chez les adultes et les enfants de plus de cinq ans comme suggestives de la DCP (sur la base des résultats de la MA de Shapiro de 2017 (14) et d'une étude diagnostique prospective⁴²) ;
- seuls les analyseurs à chimiluminescence ont été validés dans des études robustes ;
- la méthode de mesure à privilégier est la méthode de fermeture du palais, avec la manœuvre d'expiration contre résistance ;
- certains enfants âgés de deux à cinq ans ne peuvent effectuer la mesure qu'avec la méthode en ventilation courante, qui s'est montrée tout à fait faisable dans cette population, mais qui « n'a pas montré les mêmes performances diagnostiques » ;
- le débit de mesure actuellement recommandé est de 0,25 à 3 l/min mais « les débits supérieurs à 0,5 l/min provoquent probablement une gêne chez les petits enfants et peuvent peut-être épuiser les dépôts du NO nasal plus rapidement, résultant en des résultats faussement positifs » ;
- une bonne sélection de patients est très importante pour maximiser les performances diagnostiques de la mesure.

En résumé :

Les deux documents s'accordent sur l'utilisation :

- d'un analyseur à chimiluminescence ;
- de la méthode de fermeture du palais (chez les patients pouvant l'effectuer).

En ce qui concerne les autres conditions de réalisation, on note que :

- le seuil de classement à utiliser (en l'occurrence 77 nl/min) n'est précisé que par un document ;
- les deux documents trouvent la méthode en ventilation courante faisable chez les enfants jeunes (ne pouvant pas effectuer la méthode de fermeture du palais), mais l'un d'entre eux précise que ces performances diagnostiques sont encore à démontrer ;
- un document cite un débit de mesure plus précis (5ml/s ou 0,3l/min), l'autre rappelle que le débit de mesure recommandé est de 0,25 à 3 l/min, en évoquant par la suite des désavantages possibles d'un débit supérieur à 0,5 l/min.

⁴² Pour rappel, il s'agit de l'étude diagnostique prospective (20) analysée dans la majorité des publications synthétiques (4/5), et mise en avant pour l'absence de risque biais (cf. Tableau 8).

3.3. Conclusions de l'analyse critique de la littérature

Deux RBP, un PNDS, deux MA, ainsi que deux standards techniques pour la partie conditions de réalisation, ont été retenus pour l'analyse de la littérature.

En ce qui concerne la qualité méthodologique de cette littérature, les publications ont de manière générale respecté la rigueur d'élaboration et la clarté de la présentation. Cependant, certaines n'ont pas suffisamment ou aucunement discuté des limites des études qu'elles ont analysées. Par ailleurs, les deux MA ont inclus dans leur synthèse quantitative des études diagnostiques prospectives mais aussi des études de type cas-témoins qui ne correspondent pas aux critères de sélection d'étude fixés pour cette évaluation.

Au total, les points suivants ressortent de l'analyse des deux RBP et du PNDS :

- la mesure du NO nasal trouve sa **place** comme examen de première ligne dans la stratégie diagnostique de la DCP chez les adultes et les enfants de plus de cinq/six ans, présentant des symptômes de DCP et chez qui la mucoviscidose a été écartée au préalable (2/3 documents). À noter que cette mesure est également suggérée chez les enfants plus jeunes (2/3), où elle serait à réaliser avec une méthode de mesure distincte (cf. ci-dessous) ;
- en cas de résultat « positif » (valeur effondrée), la mesure doit toujours être suivie d'un autre test pour confirmer le diagnostic de la DCP ;

A noter que ces documents ne sont pas consensuels sur l'utilisation de la mesure (seule ou en combinaison avec d'autres examens) au stade défini (première ligne), ni sur les séquences diagnostiques qui la suivent.
- enfin, une mesure du NO nasal normale ne suffirait pas pour écarter le diagnostic de la DCP dans le cas des patients présentant des symptômes cliniques fortement évocateurs de la DCP.

En ce qui concerne le niveau de preuve, toutes ces préconisations se basent sur des preuves caractérisées comme modérées ou fondées sur avis d'experts. Pour ce qui est de la gradation de ces préconisations, seule celle sur la place en première ligne chez les adultes et les enfants de plus de cinq/six ans est caractérisée de conditionnelle à forte, toutes les autres sont soit caractérisées de faibles, soit non gradées.

En ce qui concerne les **performances diagnostiques** de la mesure du NO nasal, les études diagnostiques prospectives analysées dans **l'ensemble de la littérature synthétique (RBP, PNDS, MA)** (cf. Tableau 8.) présentent des résultats variables de sensibilité et de spécificité, ont utilisé des comparateurs et des seuils de classement différents et sont associées à un risque de biais incertain ou élevé, selon les auteurs de la littérature synthétique ayant effectué une appréciation de risque de biais. Cependant, une étude diagnostique prospective est mise en avant par la majorité de ces publications pour son absence de risque de biais. Cette étude a inclus 155 patients et trouve une très bonne sensibilité (0,99 ; IC à 95 % de 0,92 à 1,00) mais une moins bonne spécificité (0,75 ; IC à 95 % de 0,64 à 0,84), en comparaison à la microscopie électronique et les tests génétiques (comparateurs de cette évaluation), pour la méthode de fermeture de palais, en expiration orale.

Par ailleurs, aucune étude portant sur **l'utilité clinique** de cette mesure n'a été analysée dans la littérature synthétique ni identifiée par la recherche bibliographique complémentaire des études cliniques effectuée dans le cadre de cette évaluation.

Enfin, en ce qui concerne **les conditions de réalisation** :

- selon la totalité des publications analysées, la méthode de mesure à privilégier pour l'instant, chez les adultes et les enfants de plus de cinq/six ans, est la méthode de fermeture du palais ;
en ce qui concerne les patients plus jeunes (< 5/6 ans), les publications traitant de la question suggèrent d'utiliser la méthode en ventilation courante ; les RBP soulignent tout de même le besoin d'études complémentaires pour cette méthode ;
- la totalité des publications analysées traitant de la question (6/7) préconisent d'utiliser un analyseur à chimiluminescence ; pour les analyseurs électrochimiques, les RBP soulignent le besoin d'études complémentaires ;
- une seule publication suggère un seuil de classement de résultat de manière explicite, qui est de 77 nl/min chez les adultes et les enfants de plus de cinq ans, pour la méthode de fermeture du palais. À noter par ailleurs que ce seuil a été également utilisé par l'étude prospective diagnostique évoquée ci-dessus ;
- le débit de mesure actuellement recommandé par les publications traitant de la question (5/7) est de 0,25 - 3 l/min.

Par ailleurs, les publications analysées indiquent également, de manière non consensuelle :

- de privilégier la manœuvre d'expiration contre résistance pour la méthode de fermeture du palais ;
- de réaliser la mesure dans un centre spécialisé ;
- de réaliser la mesure en absence d'obstruction nasale et de sinusite ;
- de confirmer un premier résultat effondré de NO par une deuxième mesure qui aura lieu au plus tôt deux semaines après la première mesure.

Tableau 8. : Synthèse des études diagnostiques présentées dans la littérature synthétique analysée

	RBP EU (9)	RBP US / RS Shapiro (10, 14)	RS Kouis (15)	PNDS (13)	Comparateur (se- lon les publica- tions synthétiques)	Appréciation de qualité (selon les publica- tions synthétiques)	Résultats et seuils utilisés
Jackson 2016 (19)	X		Postérieur à la publication	X	Non-précisé	Modérée ⁴³ (9)	Voir les tableaux correspondants (de Tableau 4 à Tableau 7)
Beydon 2015 (17)	X (méthode FP, méthode VC)	X (méthode FP unique- ment) ⁴⁴	X (méthode FP, méthode VC)	X (résultats globaux)	MET et/ou TG (14) VMHV, MET et/ou TG (15)	Appréciation variable : modérée ⁴³ (9) haut RdB pour le test évalué, incertain pour le comparateur (14) ; RdB incertain pour les flux et la chronologie (15).	
Leigh 2013 (20)	X	X	X		MET ou TG (9, 14) (15)	Modérée ⁴³ (9) à bonne (14, 15)	
Papon 2012 (22)		X		Cité dans les études incluses mais résul- tats pas présentés	MET (14)	« Risque incertain de transposabilité des ré- sultats concernant le comparateur » (14)	
Marthin 2011 (21)	X		X		MET et VMHV (15)	Appréciation variable : modérée ⁴³ (9), RdB in- certain pour le test évalué (15)	

⁴³ Sur la base de l'évaluation groupée de la qualité des études incluses (cf. Tableau 4), pas de détails sur la qualité individuelle.

⁴⁴ Exclusion de certains patients de la synthèse quantitative (cf. Tableau 6)

	RBP EU (9)	RBP US / RS Shapiro (10, 14)	RS Kouis (15)	PNDS (13)	Comparateur (se- lon les publica- tions synthétiques)	Appréciation de qualité (selon les publica- tions synthétiques)	Résultats et seuils utilisés
	(méthode FP (apnée), mé- thode FP (ECR), méthode VC)		(méthode FP (apnée), mé- thode VC)				
Pifferi 2011 (23)		X ⁴⁵	Non incluse en raison des « données man- quantes sur le type d'analyseur ou le débit de mesure utilisé »		MET ou VMHV avec confirmation par TG post-hoc	RdB incertain pour le test évalué (14)	
Corbelli 2004 (24)	Exclue car « pas clair si patients consécutifs, pas précisé si réali- sation en aveugle, incohé- rences dans les chiffres rappor- tés »		X		MET (15)	RdB Incertain pour le test évalué (15)	

FP = fermeture du palais ; VC = ventilation courante ; MET = microscopie électronique à transmission ; TG = tests génétiques ; VMHV = vidéo-microscopie à haute vitesse ;
RdB = risque de biais.

⁴⁵ Exclusion de certains patients de la synthèse quantitative (cf. Tableau 6)

3.4. Recueil de la position des organismes professionnels et association de patients

Sept organismes professionnels (OP) et une association de patients (AP) ont été sollicités par la HAS dans le cadre de cette évaluation.

La consultation s'est déroulée selon les modalités décrites dans le chapitre 2.3.

Cinq OP (la Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie, le Conseil National Professionnel d'ORL et CCF, le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, le Centre de référence des maladies respiratoires rares, le Conseil National Professionnel de Pédiatrie) ainsi que l'association de patients (Association Dyskinésie Ciliaire Primitive), ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé.

Deux autres OP (le Conseil National Professionnel des Pathologistes, le Collège de la Médecine Générale) ont répondu qu'ils ne participeraient pas à la consultation.

Les éléments de réponse apportés par les six parties prenantes ayant répondu au questionnaire sont synthétisés ci-dessous. Leurs réponses *in extenso* sont présentées en Annexe 8 de ce rapport.

3.4.1. Réponses des organismes professionnels

Utilisation de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP selon les OP

Tous les OP s'accordent sur le fait que la mesure du NO nasal doit intervenir tôt dans la démarche diagnostique de la DCP, parmi les premiers examens spécifiques de la DCP.

Alors qu'un OP la cite directement comme examen de première ligne pour poser le diagnostic de la DCP, deux autres OP précisent qu'elle doit être réalisée après d'autres examens visant à éliminer les diagnostics différentiels de mucoviscidose et de déficits immunitaires. Par ailleurs, selon un de ces deux OP, ces autres examens incluent également une imagerie thoracique, pour rechercher des signes évocateurs comme la dilatation des bronches plutôt basale ou dans les parties moyennes du poumon. Enfin, les deux derniers OP évoquent également la nécessité d'éliminer les diagnostics différentiels avant de poursuivre la démarche diagnostique de la DCP (l'un d'entre eux précisant qu'il s'agit notamment de la mucoviscidose), mais ne précisent pas l'ordre de ces examens (par rapport à la mesure du NO nasal).

En ce qui concerne la marche à suivre après une mesure du NO nasal, les OP ont apporté les réponses suivantes :

1. en cas de résultat « positif » (c-à-d concentration « effondrée » du NO nasal), tous les OP s'accordent sur la nécessité d'effectuer d'autres examens pour confirmer le diagnostic de la DCP : examens ciliaires (cinq OP⁴⁶) puis (éventuellement) génétiques (trois OP).
2. en cas de résultat « négatif » (c-à-d concentration « normale » du NO nasal) :
 - quatre OP spécifient que l'attitude diagnostique dépend du contexte clinique, avec trois OP précisant qu'un taux normal du NO nasal permet d'exclure la DCP *a priori* en cas

⁴⁶ Avec l'étude du battement ciliaire (3/5) (sans préciser les techniques) et l'étude de l'ultrastructure ciliaire (5/5).

de faible/moyenne suspicion de la maladie (deux OP ajoutent qu'un délai de surveillance clinique peut être instauré) ; en revanche, en cas de forte suspicion de la maladie, il convient de continuer les examens diagnostiques (ciliaires et génétiques) ; le quatrième OP quant à lui évoque uniquement la possibilité d'éventuellement refaire la mesure du NO nasal ;

- le dernier OP considère qu'il faut contrôler le résultat sur un second prélèvement en y associant un autre examen qui est l'étude du mouvement ciliaire en microscopie optique ; si les signes cliniques sont évocateurs d'une dyskinésie ciliaire primitive, un seul résultat positif de ces deux examens pourra amener à poursuivre les explorations⁴⁷.
- 3. enfin, en cas d'un résultat « mitigé » (c-à-d concentration « subnormale » du NO nasal), les cinq OP s'accordent sur le fait qu'il convient d'abord de contrôler le résultat en effectuant une deuxième mesure ; à noter que la conduite ultérieure diffère selon les OP⁴⁸.

Lorsque interrogés spécifiquement sur l'utilisation de la mesure du NO nasal seule ou en combinaison avec d'autres examens :

- un seul OP précise que la mesure du NO nasal doit être associée à l'analyse en microscopie optique (à partir de biopsie ou brossage ciliaire) lorsque réalisée en première ligne pour le diagnostic de la DCP ;
- un autre OP précise explicitement qu'un résultat négatif de la mesure du NO nasal, seul permet d'écarter le diagnostic de la DCP lorsque la suspicion clinique de la maladie est faible⁴⁹.

Autrement, tous les OP s'accordent sur la nécessité de réaliser d'autres examens pour confirmer le diagnostic de la DCP.

Concernant la différence notée dans les RBP analysées concernant l'âge possible de première réalisation de la mesure avec la méthode de fermeture du palais, en l'occurrence cinq ou six ans (voir partie 3.1.1.3 du rapport), les quatre⁵⁰ OP s'accordent sur le fait que la bonne réalisation de la mesure dépend de la coopération de l'enfant et que par conséquent elle peut très bien être tentée à partir de cinq ans si l'enfant est en capacité d'effectuer la manœuvre de fermeture du voile du palais.

En plus de la coopération de l'enfant, deux OP soulignent également la question de la pertinence des seuils discriminants (permettant de distinguer les sujets malades des sujets sains) chez les jeunes enfants. Selon un OP, le débit de NO nasal augmente avec l'âge jusqu'à environ 10 ans et plus on s'en éloigne (enfants plus jeunes), moins le seuil discriminant est

⁴⁷ Avec l'analyse de l'ultrastructure ciliaire.

⁴⁸ Par exemple : associer d'abord la mesure du NO nasal à l'étude du battement ciliaire en microscopie optique ; poursuivre directement les explorations en réalisant les examens ciliaires (battement et ultrastructure) ; suivre l'enfant cliniquement et refaire une mesure de NO nasal six mois à un an plus tard (en cas d'une suspicion clinique faible ou modérée).

⁴⁹ D'autres OP semblent confirmer cette position dans leur description de la démarche diagnostique à entreprendre suite à une mesure du NO nasal (voir ci-dessous).

⁵⁰ Un OP (le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire) n'a pas répondu à cette question.

pertinent. L'idéal serait de pouvoir établir des seuils discriminants pour les jeunes enfants de moins de 10 ans avec la méthode de fermeture du palais.

Enfin, selon tous les OP, la mesure du NO nasal est un examen important qui permet, en fonction du contexte clinique, d'orienter la suite de la démarche diagnostique de la DCP. Certains OP rappellent qu'il s'agit d'une technique non invasive, moins onéreuse et plus facile à réaliser que les autres tests, et permettant d'obtenir les résultats rapidement.

En ce qui concerne son impact sur la prise en charge thérapeutique de la DCP, sur les quatre OP ayant répondu :

- deux OP précisent qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement curatif spécifique de la dyskinésie ciliaire ou de données concernant la possible utilité thérapeutique de cette mesure ; l'un de ces deux OP rappelle qu'« en aucun cas, un résultat de NO nasal ne doit faire débiter un traitement ni même une annonce diagnostique »⁵¹ ;
- deux autres OP considèrent cependant que sa réalisation permet de proposer une prise en charge symptomatique ou des comorbidités (kinésithérapie respiratoire, antibiotiques, lavages rhino-sinusiens, aérateurs trans-tympanique en cas d'otites séro-muqueuses, voire chirurgie ORL) ; l'un précise que cette prise en charge peut être initiée sans attendre les résultats de l'ensemble des tests diagnostiques face une symptomatologie très évocatrice ; un autre de ces deux OP rappelle également que, pour les adolescents et les adultes, la prise en charge de la DCP inclut une information sur l'hypofertilité/stérilité et un conseil génétique.

Conditions de réalisation de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP selon les OP

Concernant les différents éléments relatifs aux conditions de réalisation, les quatre⁵² OP ont apporté les réponses suivantes :

- trois OP précisent que la méthode de mesure à privilégier est la méthode de fermeture du palais. Concernant les manœuvres permettant de la réaliser, un OP considère qu'il faut privilégier la mesure en apnée et les deux autres évoquent l'expiration contre résistance comme manœuvre la plus étudiée/recommandée ;
- tous⁵² les OP considèrent que la méthode en ventilation courante pourrait avoir sa place lorsque le patient (jeune enfant le plus souvent) est incapable de réaliser correctement la méthode de fermeture du palais, avec un OP précisant cependant que les valeurs pour cette méthode (ventilation courante) restent à établir. Parmi les OP précisant l'âge des enfants concernés par cette méthode, un évoque l'âge inférieur à cinq ans, un autre inférieur à huit ans ;
- deux OP ont précisé les seuils de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) qu'ils utilisent/préconisent. Pour la méthode de fermeture du palais il s'agit de 77 nl/min pour l'un, 274 ppb à 0,3 l/min⁵³ pour l'autre. Pour la méthode en

⁵¹ Il est à noter qu'il s'agit de l'OP qui préconise une utilisation conjointe de la mesure du NO nasal avec d'autres examens (principalement la microscopie optique).

⁵² Le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire) n'a pas répondu aux questions de cette section.

⁵³ Ce qui devrait correspondre à 82 nl/min

ventilation courante, il s'agit de 250 ppb pour l'un, 133 ppb à 0,3 l/min (« sur une moyenne de cinq pics ») pour l'autre. L'un des deux OP souligne cependant que ces seuils discriminants sont encore à confirmer pour la méthode de fermeture du palais chez les enfants de moins de dix ans.

Lorsqu'interrogés spécifiquement sur la nécessité d'effectuer une deuxième mesure du NO nasal :

- deux OP sur quatre ont précisé qu'un résultat effondré devait toujours être confirmé par une deuxième mesure (afin d'éliminer les faux positifs dus à des contraintes techniques) ; selon un troisième OP un résultat « positif » serait à contrôler au cas où aucun autre test diagnostique n'aurait été effectué ; selon le quatrième il n'y a pas besoin de confirmer un résultat effondré en cas de contexte clinique évocateur⁵⁴ ;
- selon trois OP sur quatre, une deuxième mesure est également nécessaire en cas de valeurs intermédiaires, l'un précisant sous condition de contexte clinique évocateur⁵⁵ ;
- selon un seul OP, une deuxième mesure doit également être réalisée en cas de résultat « modérément élevé » lors d'une mesure avec un NO ambiant élevé.

Alors que pour deux OP cette deuxième mesure doit être réalisée au minimum 15 (1/2) à 21 jours (2/2)⁵⁶ après la première mesure (afin de s'assurer de la guérison complète en cas d'infections respiratoires ou d'éliminer les facteurs environnementaux), selon un troisième OP ce délai serait de trois mois minimum. Enfin, le quatrième OP précise uniquement que la deuxième mesure ne doit pas être réalisée le même jour que la première.

On note aussi que la marche à suivre en cas de résultats discordants (entre la première et la deuxième mesure) est différente selon les OP (privilégier la mesure effondrée ou élevée ; refaire une troisième mesure).

Enfin, selon les trois OP ayant apporté des réponses concernant l'environnement nécessaire pour la réalisation de la mesure :

- elle doit être réalisée dans un centre spécialisé (un OP), ou dans un cabinet de consultation ou en salle dédiés aux EFR (un autre OP)⁵⁷ ; par un personnel médical (2/3) ou paramédical (3/3) spécifiquement formé.

Selon deux OP, cette formation est à effectuer dans un centre spécialisé. L'un des deux OP précise également qu'elle consiste à « avoir une connaissance de la base théorique de la mesure » ainsi que des différentes méthodes de mesure du NO nasal » ;

⁵⁴ Selon cet OP, en théorie, une mesure effondrée devait être confirmée en cas d'un contexte clinique peu évocateur, mais cette situation est peu probable en pratique, étant donné que la mesure du NO devrait être réalisée uniquement en cas d'un contexte clinique correspondant.

⁵⁵ A noter que, dans leurs réponses concernant la marche à suivre après une mesure du NO nasal (voir ci-dessous), tous les OP (5/5) s'accordaient sur la nécessité d'effectuer une deuxième mesure en cas d'un premier résultat intermédiaire.

⁵⁶ L'un des deux OP précise cependant qu'il n'y pas vraiment de « délais standards ».

⁵⁷ Deux autres OP confirment cette position dans leurs réponses portant sur l'utilisation de la mesure.

- deux OP soulignent l'importance de s'assurer de ne pas perturber la concentration de NO dans l'atmosphère de la pièce où est effectuée la mesure, un précisant qu'elle doit pouvoir être ventilée et située à l'écart de véhicules (parking notamment) ;
- deux OP rappellent que les équipements existants utilisent la technique de chimioluminescence ou d'électrochimie pour quantifier la concentration de NO, la première étant réputée plus fiable et considérée comme technique de référence. Cependant, selon un OP, la technique d'électrochimie a également été validée dans la littérature ; selon l'autre, ces appareils constituent tout de même une alternative lorsque les appareils de chimioluminescence ne sont pas disponibles (ce qui peut être le cas en dehors des centres spécialisés).

De manière additionnelle, un OP a cité le tabagisme comme paramètre complémentaire pouvant influencer les résultats de la mesure du NO nasal.

Commentaires sur le rapport

Les OP ont trouvé le rapport provisoire clair et complet. Certains ont apporté des précisions pour la partie contexte, qui ont été prises en compte dans la présente version. Certains ont également signalé des références bibliographiques relatives au sujet, ces références étaient cependant soit déjà incluses dans l'analyse, soit ne correspondaient pas aux critères de sélection de littérature de cette évaluation.

3.4.2. Réponses de l'association des patients

Selon l'Association Dyskinésie Ciliaire Primitive (ADCP), la mesure du NO nasal présente les avantages suivants pour les patients :

- possibilité d'avoir un diagnostic précoce, permettant ainsi d'éviter des lésions irréversibles en cas de retard important dans la pose du diagnostic (perte d'usage de lobe pulmonaire par exemple) ;
- méthode non invasive, sans anesthésie générale ;
- examen non-douloureux et ne nécessitant pas de préparation préalable ;
- résultat rapide (obtenu une heure après la fin de l'examen).

Selon l'ADCP, il est important pour les patients, et plus particulièrement pour les parents d'enfants atteints de DCP, d'avoir le diagnostic établi le plus tôt possible, avec une prise en charge rapide.

Le principal apport de la mesure du NO nasal réside dans la possibilité d'avoir très facilement et très rapidement un premier diagnostic avant de poursuivre les autres examens de confirmation de la DCP (analyse des battements de cils, structure ciliaire et recherche du gène responsable de la maladie). Cela permet de mettre rapidement une prise en charge médicale, paramédicale (séances de kinésithérapie) et de faciliter l'inclusion scolaire (mise en place de projet d'accueil individualisé...), ainsi que de passer le patient en ALD et de bénéficier ainsi d'une meilleure prise en charge financière, avec des formalités administratives également simplifiées.

Selon l'ADCP, cet examen devrait être systématisé en cas de détresse respiratoire inexpliquée à la naissance et d'asthme atypique.

L'association de patients n'avait pas de remarques à formuler sur le rapport provisoire.

4. Synthèse et conclusions

Cette synthèse et ces conclusions de la HAS sont fondées sur l'analyse critique de la littérature synthétique identifiée et sélectionnée sur des critères explicites (deux recommandations de bonne pratique, un protocole national de diagnostic et de soins, deux revues systématiques avec méta-analyse et, pour la partie conditions de réalisation, deux standards techniques), ainsi que sur la position argumentée de cinq organismes professionnels (OP) et une association de patients.

Au final, les deux RBP, le PNDS et l'ensemble des PP convergent vers le fait que la mesure du NO nasal trouve sa **place** comme examen de première ligne dans la stratégie diagnostique de la DCP chez les patients présentant des symptômes de la maladie :

- ces mêmes données affirment qu'un résultat « positif » (valeur effondrée du NO nasal) ne suffit pas pour poser le diagnostic de la DCP ; la mesure du NO nasal doit, dans ce cas, toujours être suivie d'un autre test permettant de confirmer le diagnostic de la DCP ;
- un résultat « négatif » (valeur normale) permettrait d'exclure *a priori* la DCP uniquement en cas de faible/moyenne suspicion de la maladie, selon la moitié des OP ;
Si, en revanche, la suspicion de la maladie est forte, une mesure du NO nasal normale seule ne suffirait pas pour écarter le diagnostic de la DCP, selon les RBP, le PNDS et la majorité des OP ;
- selon les OP, en cas d'un résultat « mitigé » (concentration « subnormale » du NO nasal), il convient d'abord de contrôler le résultat en effectuant une deuxième mesure. La conduite ultérieure diffère selon les OP.

Par ailleurs, ces données ont permis de noter les points complémentaires suivants concernant l'utilisation de la mesure du NO nasal dans cette indication :

- la mucoviscidose doit être écartée au préalable selon la moitié des OP et la littérature susmentionnée dans sa majorité ; certains OP et publications analysées mentionnent également l'exclusion préalable de déficits immunitaires ;
- les RBP et le PNDS ne sont pas consensuels entre eux quant au fait de savoir si, au stade défini (première ligne), cette mesure doit être utilisée seule ou conjointement avec d'autres examens (qui, de plus, diffèrent selon les publications) ; quant aux OP, un seul préconise explicitement une utilisation en association avec un autre examen ;
- selon tous les OP, et la littérature susmentionnée dans sa majorité, la mesure peut être proposée à partir de l'âge de cinq ans, voire chez les enfants plus jeunes en fonction de la méthode de mesure utilisée (voir ci-dessous).

Il est à noter que ces préconisations de la littérature se basent majoritairement sur des preuves caractérisées comme modérées ou sur avis d'experts.

Concernant les **performances diagnostiques** de la mesure du NO nasal, l'analyse de la littérature synthétique n'a fait ressortir qu'une seule étude diagnostique prospective qui, selon la majorité des auteurs de cette littérature, est à l'abri de biais, et dont les résultats - très bonne

sensibilité (0,99 ; IC à 95 % de 0,92 à 1,00) et spécificité médiocre (0,75 ; IC à 95 % de 0,64 à 0,84) - sont en accord avec l'utilisation de cet examen telle qu'elle ressort de ce travail d'évaluation (voir ci-dessus). À noter que cette étude a été réalisée sous les conditions suivantes - la méthode de fermeture du palais, en expiration orale contre résistance et en utilisant un seuil de classement de résultats de 77 nl/min - qui correspondent à certaines préconisations concernant les conditions de réalisation (voir ci-dessous).

Enfin, aucune étude portant sur l'**utilité clinique** de cette mesure n'a été analysée dans la littérature synthétique ni identifiée par la recherche bibliographique complémentaire dans le cadre de cette évaluation. En revanche, toutes les PP s'accordent sur l'importance de cet examen dans la démarche diagnostique. De plus, pour la moitié d'entre elles, cet examen aurait également un impact sur la prise en charge thérapeutique, en permettant de mettre en place des premiers traitements sans attendre la confirmation définitive du diagnostic.

En ce qui concerne les **conditions de réalisation**, les résultats de cette évaluation indiquent que :

- la **méthode** de mesure à privilégier pour l'instant, chez les adultes et les enfants coopératifs (en général de plus de cinq ans), est la méthode de fermeture du palais (selon la totalité des publications analysées et la majorité des OP) ; aucune manœuvre permettant de fermer le palais n'est préconisée de manière unanime, cependant la manœuvre d'expiration contre résistance est la plus citée (par certains OP et publications analysées) ;
- selon tous les OP et la littérature traitant de la question, la méthode en ventilation courante peut être utilisée chez les enfants qui ne sont pas en capacité d'effectuer la méthode de fermeture du palais ; les RBP et un OP soulignent tout de même le besoin d'études complémentaires pour cette méthode ;
- le **débit de mesure** actuellement recommandé par les publications et l'OP traitant de la question se situe entre 0,25 à 3 l/min (certains le précisant à 0 3 l/min) ;
- la totalité des publications analysées et deux OP traitant de la question préconisent d'utiliser un **analyseur** à chimiluminescence de préférence ; en ce qui concerne les analyseurs électrochimiques, la position sur leur validation ne semble pas consensuelle entre les RBP et un OP, un autre OP les considère comme une alternative à ne pas exclure dans certaines conditions (notamment en cas d'indisponibilité d'appareils avec analyseurs électrochimiques, en dehors des centres de référence).

Par ailleurs,

- il n'y a pas actuellement de **seuil** de classement de résultats (permettant de distinguer les malades des non-malades) défini de manière unanime. En effet, certaines publications insistent sur le fait qu'aucun seuil de mesure ne peut actuellement être recommandé ; par ailleurs, seuls une publication analysée (sur sept) et deux OP (sur cinq) précisent des valeurs, avec certaines réserves. On note que ces valeurs suggérées sont plutôt proches pour la méthode de fermeture du palais (77 nl/min vs 82 nl/min) ; en revanche, elles semblent plus divergentes pour la méthode en ventilation courante (250 ppb vs 133 ppb) ;

- la nécessité d'effectuer une **deuxième mesure du NO nasal** n'est pas évoquée de manière unanime dans la littérature. Les OP quant à eux sont plutôt en faveur de sa réalisation en cas de résultats « mitigés », certains la considèrent nécessaire également afin de confirmer un premier résultat « positif ». Les délais évoqués pour sa réalisation vont de deux semaines à trois mois ; la marche à suivre en cas de résultats discordants (entre la première et deuxième mesure) n'est pas consensuelle ;
- certaines publications et OP préconisent de réaliser la mesure en absence d'obstruction nasale et de sinusite.

Enfin, il ressort de cette évaluation, de manière moins consensuelle, les points suivants concernant **l'environnement et le personnel nécessaire** pour réaliser la mesure :

- certaines publications et un OP préconisent de réaliser la mesure dans un centre spécialisé ; selon d'autres OP elle peut être réalisée dans toute salle dédiée aux explorations fonctionnelles respiratoires ;
- la pièce où est effectuée la mesure doit pouvoir être ventilée et située à l'écart de véhicules (parking notamment) pour ne pas perturber la concentration de NO dans l'atmosphère ;
- la mesure peut être réalisée par le personnel médical ou paramédical spécifiquement formé ;
- cette formation est à effectuer dans un centre expert de préférence ; elle consisterait à « avoir une connaissance de la base théorique de la mesure » ainsi que différentes méthodes de mesure.

Au total, cette évaluation permet de conclure que la mesure du NO nasal est indiquée comme examen diagnostique de première ligne de la dyskinésie ciliaire primitive (DCP), venant juste après exclusion des diagnostics différentiels (notamment mucoviscidose et déficits immunitaires).

- ➔ Une concentration effondrée en NO nasal est indicatrice d'une DCP mais ce résultat ne suffit pas à lui seul à poser le diagnostic de DCP et les explorations sont à poursuivre.
- ➔ Une concentration normale en NO nasal permet d'exclure le diagnostic de DCP et une autre étiologie des symptômes est à rechercher, sauf pour les cas de forte suspicion clinique de DCP où les explorations de cette maladie sont aussi à poursuivre.
- ➔ Une concentration subnormale en NO nasal conduit à répéter l'examen.

Les situations pouvant biaiser le résultat de cet examen doivent être recherchées préalablement à sa réalisation (obstruction nasale, sinusite, infection respiratoire, tabagisme...) pour être prises en compte dans l'interprétation du résultat ou repousser la réalisation de l'examen.

Cet examen est à réaliser dans un centre spécialisé ou dans une salle dédiée aux explorations fonctionnelles respiratoires, avec une concentration normale en NO ambiant, par du personnel formé à cet examen dans un centre spécialisé (formation comprenant au minimum les bases théoriques de cet examen et ses différentes méthodes de mesure).

La méthode de mesure à privilégier est la méthode de fermeture du voile du palais, avec utilisation d'un analyseur à chimiluminescence et un débit de mesure de 0,25 à 3 l/min. A défaut, pour les enfants n'étant pas en capacité de réaliser la fermeture du voile du palais, la mesure peut être réalisée avec la méthode en ventilation courante. En l'absence actuelle de seuil consensuel, chaque équipe réalisant l'examen doit valider son seuil et des travaux collectifs doivent être entrepris pour définir un seuil consensuel.

Pour rappel, l'ensemble de ces conclusions est fondé essentiellement sur avis d'experts, sur des études de qualité méthodologique moyenne à faible et sur une seule étude diagnostique sans biais.

Table des annexes

Annexe 1.	Tables des figures et des tableaux	49
Annexe 2.	Recherche bibliographique	50
Annexe 3.	Analyse de qualité des RBP via la grille Agree II	53
Annexe 4.	Analyse de qualité du PNDS de la DCP via la Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)	55
Annexe 5.	Analyse de qualité des RS/MA via la grille Amstar 2	58
Annexe 6.	Système GRADE : échelle de gradation des niveaux d'évidence et de force de recommandations	63
Annexe 7.	Résultats des méta-analyses sélectionnées	64
Annexe 8.	Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes	65

Annexe 1. Tables des figures et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Flow chart résumant le processus de recherche et de sélection des références bibliographiques	15
--	----

Table des tableaux

Tableau 1 : Stratégie de recherche documentaire	12
Tableau 2 : Présentation des RBP sélectionnées et analysées	17
Tableau 3 : Place de la mesure du NO nasal dans le diagnostic de la DCP – Principales conclusions et énoncés des RBP analysées.....	21
Tableau 4 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RBP européenne (9).....	24
Tableau 5 : Résultats des études diagnostiques présentés dans le PNDS (13).....	26
Tableau 6 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RS de Shapiro <i>et al</i> (14)	29
Tableau 7 : Résultats des études diagnostiques présentés dans la RS de Kouis <i>et al</i> (15).....	30
Tableau 8. : Synthèse des études diagnostiques présentées dans la littérature synthétique analysée.....	36
Tableau 9 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase.....	50

Annexe 2. Recherche bibliographique

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 9 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Embase.

Tableau 9 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Sujets	Termes utilisés	Période
Mesure du NO dans la DCP		
Étape 1	(ciliary motility disorders OR ciliary dyskinesia)/de OR primary PRE ciliary PRE dyskinesia)/ti,ab	
ET		
Étape 2	(nitric oxide AND (biomarkers OR biological marker OR breath tests OR breath analysis OR exhalation)/de OR (nasal PRE nitric PRE oxide OR exhaled PRE nitric PRE oxide OR exhaled PRE NO OR FENO)/ti,ab	
ET		
Étape 3	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (health planning guidelines OR consensus development OR practice guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/pt	01/2015 – 07/2020
OU		
Étape 4	(meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR meta-analysis/de OR (meta-analysis OR systematic review)/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so	01/2015 – 07/ 2020
OU		
Étape 5	random*/ti,ab OR (cross-over studies OR double-blind method OR random allocation OR single-blind method OR controlled clinical trial OR crossover procedure OR double blind procedure OR multicenter study OR randomization OR randomized controlled trial OR single blind procedure)/de OR (controlled clinical trial OR multicenter study OR randomized controlled trial)/pt	03/2016 – 07/2020
OU		
Étape 6	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR (clinical trial OR comparative study)/de OR comparative study/pt	03/2016 – 07/2020

Sujets	Termes utilisés	Période
OU		
Étape 7	(cohort* OR follow up stud* OR longitudinal stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Follow-Up Studies OR Longitudinal Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies OR Cohort Analysis OR Follow Up OR Longitudinal Study OR Prospective Study OR Retrospective Study)/de	03/2016 – 07 2020

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

2 – Sites consultés

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
- Haute Autorité de Santé – HAS
- Ministère en charge de la santé
- Orphanet
- Société de pneumologie de langue française - SPLF
- Société française de médecine d'urgence - SFMU
- Société française de médecine générale - SFMG
- Société française de pédiatrie – SFP
- Société pédiatrique de pneumologie & allergologie - SP2A
- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Medical Association - AMA
- American Academy of Family Physicians - AAFP
- American Academy of Pediatrics - AAP
- American Association for Respiratory Care – AARC
- American College of Physicians – ACP
- American Pediatric Association – APA
- American Pediatric–Society - APS
- American Thoracic–Society - ATS
- Australian Clinical Practice Guidelines
- BMJ Best Practice
- British Thoracic Society – BTS
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
- Centre Fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Practice Guidelines Portal
- Cochrane Library
- Collège des médecins du Québec - CMQ

- College of Physicians and Surgeons of–Alberta - CPSA
- European Lung Foundation – ELF
- European Paediatric Association - EPA
- European Respiratory–Society - ERS
- Guidelines and Audit Implementation–Network - GAIN
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- Guidelines International–Network - GIN
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- National Health Services - NHS
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment
- NHS Evidence
- Ontario Health Technology Advisory Committee
- Paediatric Society of New–Zealand - PSNZ
- PCD Foundation
- Royal College of General Practitioners - RCGP
- Royal College of Paediatrics and Child Health - RCPCH
- Scottish Intercollegiate Guidelines–Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Société canadienne de pédiatrie
- Société canadienne de thoracologie
- Toward Optimized Practice
- Tripdatabase

3 - Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2020 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

Annexe 3. Analyse de qualité des RBP via la grille Agree II

		ITEM	Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline (10)	European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (9)
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement	Oui	Oui
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement	Oui	Oui
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement	Oui	Oui
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés	Oui	Oui
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées	Oui	Oui
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis	Oui	Non
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques	Oui ⁵⁸	Oui
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits	Oui	Oui
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies	Oui	Oui
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites	Oui	Oui
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations	Oui	Oui
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent	Oui	Oui
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication	Oui, par les membres de l'ATS	Pas de détails

⁵⁸ Pas de détails sur les mots-clés et les équations de recherche dans la publication même, mais renvoi vers la MA sur laquelle la RBP se base.

	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite	Non	Non
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté	Oui	Oui
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées	Oui	Oui
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables	Oui	Oui
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles	Oui	Oui
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique	Oui, partiellement	Non
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées	Oui	Oui
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification	Non	Non
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC	Oui	Pas de déclaration explicite
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés	Oui	Oui

Annexe 4. Analyse de qualité du PNDS de la DCP via la Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)⁵⁹

Critères	Evaluation
Le(s) centre(s) de référence promoteur(s) sont clairement identifiés	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Un (des) coordonnateur(s) a (ont) été désigné(s) au sein du (des) centre de référence (CR) ou de compétence (CC)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Des rédacteurs ont été désignés	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Le groupe de travail comporte :	
- des membres du (des) CR et des CC	Oui ☐ Non ☐ Commentaire : ne peut répondre car pas de précision sur le lieu exact d'exercice des participants dans la liste correspondante
- des représentants des différents professionnels médicaux et paramédicaux concernés par la prise en charge de la maladie	Oui ☒ Non ☐ Commentaire : inclus parmi les rédacteurs et les relecteurs du PNDS
- un(des) représentant(s) d'associations de patients, le cas échéant des patients (si pas d'association)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire : relecteurs
Les membres du groupe de travail sont représentatifs de l'ensemble du territoire national	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Le(s) coordonnateur(s), les rédacteurs ainsi que chaque membre du groupe de travail ont rempli une déclaration d'intérêt	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
La gestion des liens d'intérêts est conforme au « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS	Oui ☐ Non ☐ Commentaire : la plupart des membres du GT ont des relations avec l'industrie pharmaceutique, mais aucun n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture
Le groupe de travail s'est réuni physiquement ou par visio-conférence ou par e-meeting	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
L'avis d'un médecin généraliste a été recueilli	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
L'argumentaire scientifique comporte :	
- la description de la méthode d'élaboration du PNDS et la stratégie de recherche bibliographique	Oui ☒ Non ☐

⁵⁹ Voir guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » HAS 2012 (téléchargeable sur le site internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>)

Critères	Evaluation
	Commentaire : une partie de la méthode d'élaboration décrite dans le PNDS, l'autre dans l'argumentaire scientifique
- la liste des participants à l'élaboration du PNDS	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- le champs du PNDS (questions incluses et non incluses, populations étudiées)	Oui ☐ Non ☒ Commentaire :
- la liste des éléments de la prise en charge faisant l'objet d'une analyse critique	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- la description du contenu des recommandations ou protocoles existants, de leurs modalités d'élaboration et de leurs limites éventuelles, au mieux sous forme de tableaux	Oui ☐ Non ☒ (pour la partie diagnostique) Commentaire :
- la description des études retenues, de leur méthode, des résultats, des biais éventuels, au mieux sous forme de tableaux	Oui ☒ partiellement Non ☐ Commentaire : pas de discussion de biais
- le cas échéant, le contenu des discussions pour les propositions de prise en charge non consensuelles au sein du groupe de travail	Oui ☐ Non ☒ Commentaire :
- la liste des références bibliographiques retenues	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Le PNDS comporte :	
- une synthèse destinée au médecin traitant	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- une courte introduction (définition, étiologie, données d'incidence/de prévalence, etc.)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- les objectifs de chaque étape de prise en charge (diagnostic et évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- les professionnels impliqués à chaque étape de prise en charge et leurs modalités de coordination	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- la description des différentes étapes de prise en charge	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- s'ils existent, les arbres décisionnels en vue du diagnostic génétique (insertion des arbres eux-mêmes ou des liens internet)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- la liste des participants à l'élaboration du PNDS	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
- la liste et les coordonnées des CR, des CC et de(des) association(s) de patients (en annexe)	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :
Le PNDS est daté	Oui ☒ Non ☐ Commentaire :

Critères	Evaluation
Le financement du PNDS est indépendant des industries dont l'activité entre dans le champ de la santé	Oui ☐ Non ☐ Commentaire : pas de détails sur le financement du PNDS. Seule une précision sur la rédaction (« pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture »).
Les modalités de diffusion du PNDS sont prévues	Oui ☐ Non ☒ Commentaire :

CC : centre de compétence ; CR : centre de référence ; PNDS : protocole national de diagnostic et de soins.

Annexe 5. Analyse de qualité des RS/MA via la grille Amstar 2⁶⁰

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		Shapiro 2017 (14)	Kouis, 2015 (15)
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	Oui	Oui
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?			
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	« NA » selon les auteurs	Ne peut répondre (pas de détails dans l'article)
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?			
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ Explanation for including only RCTs ☐ OR Explanation for including only NRSI ☐ OR Explanation for including both RCTs and NRSI		Oui	Oui
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?			
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (eg, language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists/bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field	Oui, partiellement	Oui, partiellement

⁶⁰ Il est à noter que cette grille n'est pas spécifique aux méta-analyses des études diagnostiques.

	☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review		
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?			
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		Oui	Oui
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?			
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer		Oui	Oui
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?			
For Partial Yes: ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	For Yes, must also have: ☐ justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	Non	Non
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?			
For Partial Yes (ALL the following): ☐ described populations ☐ described interventions ☐ described comparators ☐ described outcomes ☐ described research designs	For Yes, should also have ALL the following: ☐ described population in detail ☐ described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) ☐ described study's setting ☐ timeframe for follow-up	Oui	Oui
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?			
RCTs		NA	NA

For Partial Yes, must have assessed RoB from ☐ unconcealed allocation, and ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: ☐ allocation sequence that was not truly random, and ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome		
NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB: ☐ from confounding, and ☐ from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, and ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	Oui	Oui
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?			
For Yes ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		Non	Non
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?			
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity		NA	NA
NRSI For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present		Partiellement (analyses en sous-groupes/de sensibilité effectuées mais certaines pas présentées).	Pas de détails sur la vérification de l'hétérogénéité. Pas d'analyse en sous-groupe des

☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review		seules études prospectives diagnostiques.
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?		
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect	Non	Non
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?		
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	Oui	Oui
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		
For Yes: ☐ There was no significant heterogeneity in the results ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	Partiellement (analyses en sous-groupes/de sensibilité effectuées mais certaines pas présentées).	Pas de détails sur la vérification de l'hétérogénéité. Pas d'analyse en sous-groupe des seules études prospectives diagnostiques.
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?		
For Yes: ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	Ne peut répondre	Non

(selon les auteurs pas de biais de publication, mais aucune représentation graphique ni détail sur l'analyse fournis)

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- ☐ **The authors reported no competing interests OR**
- ☐ **The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest**

Oui

Oui

Annexe 6. Système GRADE : échelle de gradation des niveaux d'évidence et de force de recommandations

Niveaux de preuve selon la méthode GRADE

Niveau de qualité	Définition
Élevé	Nous avons une confiance élevée dans l'estimation de l'effet : celle-ci doit être très proche du véritable effet.
Modéré	Nous avons une confiance modérée dans l'estimation de l'effet : celle-ci est probablement proche du véritable effet, mais il est possible qu'elle soit nettement différente.
Faible	Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet : celle-ci peut être nettement différente du véritable effet.
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que celle-ci soit nettement différente du véritable effet.

Gradation des recommandations selon la méthode GRADE

Recommandation	Description
Forte	Quand le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets défavorables.
Faible	Indique que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets défavorables, mais le groupe de travail est moins confiant (*).

(*) Les raisons de ce manque de confiance sont les suivantes : absence d'éléments de preuve de qualité suffisante (les données à l'appui de la recommandation sont maigres) ; les estimations relatives aux effets bénéfiques ou préjudiciables sont imprécises (de nouveaux éléments de preuve sont susceptibles de modifier le rapport risques/avantages) ; il y a des incertitudes ou des variations au sujet de la valeur que les différentes personnes attribuent aux résultats (valables uniquement pour un groupe, une population ou un contexte déterminés) ; effets bénéfiques faibles ou qui pourraient ne pas justifier le coût de la recommandation (notamment le coût de sa mise en œuvre).

Annexe 7. Résultats des méta-analyses sélectionnées

Pour rappel, les résultats de cette synthèse quantitative n'ont pas pu être exploités pour cette évaluation pour des raisons expliquées dans le chapitre 3.1.3.2.

Ils sont présentés ci-dessous à titre d'information.

Il est à noter que :

- dans la MA de Shapiro *et al* (14), les auteurs ont effectué une analyse complémentaire en incluant uniquement des études ayant établi le diagnostic définitif sur la base de résultats d'au moins deux tests (sept études). Ont ainsi été exclues toutes les études ayant utilisé la ME seule comme comparateur ;
- dans la MA de Kouis *et al* (15), les auteurs ont effectué une analyse séparée en fonction de la méthode de mesure utilisée : méthode avec fermeture du palais (12 études au total, dont quatre études diagnostiques prospectives) ou méthode en ventilation courante (sept études au total, dont deux études diagnostiques prospectives).

Auteur, année (référence)	Comparateur	Principaux résultats	Références associées	Commentaire
Shapiro <i>et al</i> , 2017 (14)	ME et/ou tests génétiques (un ou plusieurs tests utilisés)	Se 97,6% (92,7-99,2) Sp 96,0% (87,9-98,7) RV+ 24,3 (7,6-76,9) RV- 0,03 (0,01-0,08) DOR 956,8 (141,2-6481,5)	Douze études	Les auteurs qualifient la qualité des preuves disponibles de « modérée ».
	ME et/ou tests génétiques (plusieurs tests utilisés) (mutations bi-alléliques)	Se 96,3% (88,7-98,9) Sp 96,4% (85,1-99,2) RV+ 26,5 (5,9-119,1) RV- 0,04 (0,01-0,12) DOR 699,3 (67,4-7256,0)	Sept études	
Kouis <i>et al</i> , 2015 (15)	VMHV et/ou ME et/ou tests génétiques (un ou plusieurs tests utilisés)	Méthode FP Se 95% (91-97) Sp 94% (88-97) RV+ 15,8 (8,1-30,6) RV- 0,06 (0,04-0,09)	Douze études	Les auteurs qualifient la qualité des preuves disponibles de « raisonnablement bonne ».
		Méthode VC Se 93% (89-96) Sp 95% (82-99) RV+ 18,5 (4,6-73,8) RV- 0,07 (0,04-0,12)	Sept études	

Annexe 8. Réponses *in extenso* des parties prenantes

RECUEIL DU POINT DE VUE A TITRE COLLECTIF DES ORGANISMES PROFESSIONNELS INTERROGES COMME PARTIES PRENANTES SUR LE SUJET

« Mesure du NO nasal pour le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive »

Juin 2020

La Haute Autorité de santé (HAS) évalue actuellement en vue d'une inscription à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) la mesure du NO nasal pour le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive (DCP)¹.

La méthode de travail retenue par la HAS repose sur l'analyse critique de la littérature et le recueil du point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations des patients concernés par ce sujet.

Le questionnaire ci-joint servira à votre organisme pour exprimer ce point de vue. Est joint également le rapport provisoire contenant l'analyse critique de la littérature réalisée par la HAS, que nous vous invitons à relire.

Nous vous remercions par avance du temps que vous consacrerez à répondre à ce questionnaire et à relire ce document d'évaluation.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Veillez noter que l'ensemble des organismes professionnels a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes et associations consultés se trouve partie 2.3. du rapport.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra publique à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **15 juillet 2020** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail d'évaluation par votre point de vue et votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile (chef de projet en charge de cette évaluation : Irena GUZINA, i.guzina@has-sante.fr, [REDACTED]).

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1 Selon votre organisme, toutes les considérations médicales importantes ont-elles été présentées dans la partie 1 du rapport (Contexte) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

OUI

R2 Votre organisme a-t-il des commentaires sur l'analyse de la littérature présentée dans la partie 3 du rapport ?

Réponse :

NON, complète

R3 Votre organisme a-t-il des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

NON

R4 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), non prises en compte ?

Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

NON

R5 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), qui seraient en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse :

NON

UTILISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

U1 Quelle est, selon votre organisme, la place de la mesure du NO nasal dans la démarche diagnostique de la DCP en France ?

(C'est-à-dire : à quel stade en est le patient dans cette démarche ? quels sont les précédents examens, clinique, biologique et / ou physiologique, qu'il a déjà eus et quels en sont les résultats ?)

Réponse : C'est le premier examen à réaliser dans l'algorithme diagnostique, en effet un taux normal associé à une probabilité faible de la maladie permet de ne pas pousser plus loin les explorations diagnostiques qui sont très spécialisées et coûteuses (le battement ciliaire, biopsie avec étude en microscopie électronique, recherche de mutation sur plus de 40 gènes différents)

U2 Selon votre organisme, la mesure du NO nasal doit-elle, au stade de la démarche ainsi définie, être effectuée seule ou en combinaison avec d'autres examens (si oui, lesquels et pourquoi) ?

Réponse : Elle doit être réalisée seule initialement. Un taux normal sauf en cas de suspicion clinique forte permettra d'éliminer le diagnostic.

U3 Une des deux RBP retenues pour cette évaluation préconise l'utilisation de la mesure du NO nasal (méthode de fermeture de palais) chez les enfants à partir de cinq ans, l'autre à partir de six ans ; sans que l'origine de cette différence puisse être clairement identifiée (voir partie 3.1.1 du rapport provisoire).

Selon votre organisme,

- Cette différence est-elle importante et quelle explication pourrait être à son origine ?
- A partir de quel âge la mesure du NO nasal par la méthode de fermeture de palais devrait être réalisée ?

Réponse :

La technique nécessite une coopération active de l'enfant d'où une différence dans les études. 5 ans paraît en moyenne un âge où la manœuvre peut être effectuée.

U4 Selon votre organisme, dans les pratiques françaises, que se passe-t-il en matière d'autres examens, d'adressage du patient ou de mise en route de traitement :

- a) Après un résultat « positif » (concentration « effondrée ») du NO nasal ;
- b) Après un résultat « négatif » (concentration « normale ») du NO nasal ;
- c) Après un résultat mitigé (concentration subnormale ») du NO nasal?

Réponse :

En cas de concentration « effondrée » ou « subnormale » il est recommandé d'effectuer un autre test. Si le deuxième test confirme le résultat précédent il est recommandé de poursuivre les explorations (étude du battement ciliaire, biopsie ciliaire et étude en microscopie électronique, recherche de mutation), en ayant pris soin d'éliminer les diagnostics alternes de taux de NO_n bas (mucoviscidose notamment)

U5 Autrement dit, quelle est la position de votre organisme concernant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal dans la prise en charge de la DCP en France ? (c'est-à-dire à quoi sert le résultat de cette mesure dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique du patient ?)

N.B. La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de publications étudiant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal.

Réponse :

Le résultat de cette mesure est fondamental dans l'algorithme diagnostique de cette pathologie et est positionné comme premier test à réaliser dans toutes les recommandations nationales et internationales. Son utilité clinique dans la prise en charge diagnostique est indiscutable.

A l'heure actuelle il n'y a pas de traitement spécifique de la dyskinésie ciliaire et le résultat du NO n'a pas d'impact dans la prise en charge thérapeutique des patients.



CONDITIONS DE REALISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

C1 Votre organisme a-t-il des commentaires spécifiques sur la description des conditions de réalisation présentée dans la partie 3 du rapport provisoire ?

Réponse :

Non

Les questions suivantes portent sur des points peu ou pas couverts par la littérature analysée dans le rapport provisoire.

C2 Selon votre organisme, dans quelles situations et/ou chez quels patients, la méthode de mesure en ventilation courante pourrait avoir sa place pour le diagnostic de la DCP en France ?

Réponse :

Elle peut avoir sa place chez les jeunes enfants car la manœuvre est plus facile à réaliser.

C3 Quel est, selon votre organisme, le seuil de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) à utiliser

- a) pour la méthode de fermeture de palais ;
- b) pour la méthode en ventilation courante ?

N.B. La littérature analysée n'est pas précise sur ce point.

Réponse :

La méthode de fermeture du voile du palais est considérée chez l'adulte et le grand enfant comme la meilleure technique mais les publications n'ont pas comparé directement les 2 techniques

C4 Quelle est la position de votre organisme sur la nécessité d'effectuer au moins deux mesures du NO nasal pour avoir des résultats fiables ?

Selon votre organisme,

- dans quel(s) cas une deuxième mesure est nécessaire ? et pourquoi ?
- si une deuxième mesure s'avère indispensable, dans quel délai devrait-elle être réalisée ?
- quelle est la marche à suivre en cas de résultats discordants des deux mesures ?

Réponse :

La deuxième mesure permet d'éliminer les faux « positifs » dus à des contraintes techniques (obstruction nasale etc.) et de tenir compte des valeurs dites « subnormales »

La deuxième mesure ne doit pas être réalisée le même jour et est en général effectuée à distance

En cas de résultat discordant, il est suggéré sans preuve de refaire une 3^{ème} mesure et de discuter le dossier en Réunion Multidisciplinaire (une RCP nationale est organisée dans le cadre de la filière maladies rares RespiFil).

C5 Selon votre organisme, y a-t-il une méthode de prélèvement à privilégier ?

Réponse

C6 Du point de vue de votre organisme, y a-t-il des paramètres relatifs aux conditions de réalisation qui pourraient influencer les résultats de la mesure mais qui n'ont pas été traités par la littérature analysée dans le cadre de cette évaluation ?

Réponse :

Nécessité d'avoir un environnement stable pour la concentration de l'air ambiant (moins important que pour la mesure du NO bronchique)

C7 | Selon votre organisme, dans quel environnement devrait être réalisé cet examen ? En particulier,

- dans quel type de salle ?
- avec quel équipement ?
- quel personnel (médical et paramédical) ?
- avec quelle formation ?
- quel environnement de proximité ?

Réponse :

La mesure peut être réalisée dans un cabinet de consultation ou une salle dédiée aux EFR.

Plusieurs équipements ont été proposés pour quantifier la concentration de NO : techniques de chimioluminescence ou d'électrochimie. La première est réputée plus fiable et considérée donc comme technique de référence, elle est également plus coûteuse. Cependant la technique d'électrochimie a été validée dans la littérature.

Le personnel médical ou paramédical peut réaliser comme les EFR cette technique.

Une formation est nécessaire dans un centre expert avant de commencer cette technique.

Il n'y a pas d'effets indésirables connus de cette technique et la présence d'un médecin n'est pas nécessaire lors de la réalisation de cette technique. Le local doit pouvoir être ventilé et situé à l'écart de véhicules (parking notamment) pour ne pas perturber la concentration de NO dans l'atmosphère de la pièce.

AUTRES REMARQUES

A1 | Votre organisme souhaite-t-il formuler des remarques complémentaires ?

Réponse :

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1 Selon votre organisme, toutes les considérations médicales importantes ont-elles été présentées dans la partie 1 du rapport (Contexte) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : oui

R2 Votre organisme a-t-il des commentaires sur l'analyse de la littérature présentée dans la partie 3 du rapport ?

Réponse : oui, l'analyse de la littérature est claire et très complète mais il manque une synthèse de l'étude référence 18 : « Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2014;44(6):1589-99 », dans le tableau page 35.

R3 Votre organisme a-t-il des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse : non

R4 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), non prises en compte ?

Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse : oui

A . Shoemark, S. Dell, A. Shapiro, JS. Lucas. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis. Eur Respir J. 2019 Sep 5;54(3):1901066

R5 | **Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), qui seraient en cours de publication ou d'élaboration ?**

Réponse : non

UTILISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

U1 Quelle est, selon votre organisme, la place de la mesure du NO nasal dans la démarche diagnostique de la DCP en France ?

(C'est-à-dire : à quel stade en est le patient dans cette démarche ? quels sont les précédents examens, clinique, biologique et / ou physiologique, qu'il a déjà eus et quels en sont les résultats ?)

Réponse : Notre organisme respecte le PNDS portant sur la dyskinésie ciliaire en effectuant devant des signes cliniques évocateurs (détresse respiratoire néonatale inexplicquée chez le nourrisson à terme, toux quotidienne per annuelle débutant avant l'âge de 6 mois, atteinte ORL, situs inversus), après avoir éliminé les diagnostics différentiels (notamment mucoviscidose et déficits immunitaires), la mesure du NO nasal ainsi qu'une biopsie soit ORL du cornet moyen soit bronchique avec analyse en microscopie optique.

U2 Selon votre organisme, la mesure du NO nasal doit-elle, au stade de la démarche ainsi définie, être effectuée seule ou en combinaison avec d'autres examens (si oui, lesquels et pourquoi) ?

Réponse : Elle doit s'associer à d'autres examens, comme l'ensemble de la littérature le révèle (notamment les recommandations européennes et le PNDS concernant les dyskinésies ciliaires). En premier lieu, une analyse en microscopie optique à partir de biopsie ou brossage ciliaire. La mesure du NO nasal est un outil diagnostique mais ne suffisant pas à lui tout seul.

U3 Une des deux RBP retenues pour cette évaluation préconise l'utilisation de la mesure du NO nasal (méthode de fermeture de palais) chez les enfants à partir de cinq ans, l'autre à partir de six ans ; sans que l'origine de cette différence puisse être clairement identifié (voir partie 3.1.1 du rapport provisoire).

Selon votre organisme,

- Cette différence est-elle importante et quelle explication pourrait être à son origine ?
- A partir de quel âge la mesure du NO nasal par la méthode de fermeture de palais devrait être réalisée ?

Réponse :

- La différence entre 5 et 6 ans est peu importante. Elle tient compte surtout de la capacité de l'enfant à réaliser le test comme une exploration fonctionnelle respiratoire avec phléthysmographie. La coopération de l'enfant est essentielle pour ses examens et donc ne tient pas seulement compte d'un âge mais différent entre chaque enfant.

- La mesure du NO nasal par la méthode de fermeture du palais pourrait être réalisé à partir de 5 ans. La méta-analyse de Collins rapporte que le seuil de NO est plus faible tous les enfants. Il rapporte 39% de faux positifs chez les enfants de moins de 6 ans lors l'examen est effectué en ventilation libre mais avec une valeur prédictive négative de 99%. Donc le dépistage par la méthode de fermeture de palais serait plus intéressant. De plus, la RBP européenne (référence 9) note qu'à partir de 3,9 ans la mesure de NO nasal sera réalisable par la méthode de fermeture de palais mais cette donnée n'est pas retrouvée dans la méta-analyse de Collins.

U4 Selon votre organisme, dans les pratiques françaises, que se passe-t-il en matière d'autres examens, d'adressage du patient ou de mise en route de traitement :

- a) Après un résultat « positif » (concentration « effondrée ») du NO nasal ;
- b) Après un résultat « négatif » (concentration « normale ») du NO nasal ;
- c) Après un résultat mitigé (concentration subnormale ») du NO nasal?

Réponse :

- a) Après un résultat positif de NO nasal, d'autres explorations sont faites à savoir l'analyse de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique sur une biopsie épithéliale nasale ou bronchique réalisée par voie endoscopique.
- b) Après un résultat négatif de NO nasal, le test sera contrôlé sur un second prélèvement et toujours associé à une étude du mouvement ciliaire en microscopie optique. Si les signes cliniques sont évocateurs d'une dyskinésie ciliaire primitive, un seul des 2 examens pourra nous amener à poursuivre les explorations.
- c) Après un résultat intermédiaire, la conduite à tenir sera la même que la réponse b.

La mesure du NO nasal est actuellement réalisée dans des centres spécialisés donc justifie un adressage de ces patients dans des centres spécialisés. En aucun cas, un résultat de NO nasal ne doit faire débiter un traitement ni même une annonce diagnostique.

U5 Autrement dit, quelle est la position de votre organisme concernant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal dans la prise en charge de la DCP en France ? (c'est-à-dire à quoi sert le résultat de cette mesure dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique du patient ?)

N.B. La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de publications étudiant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal.

Réponse : L'intérêt de la mesure du NO nasal est qu'il s'agit d'une technique non invasive, facile d'accès si disponible dans les centres spécialisés et avec un résultat rapide. Elle permet en cas de signes clinique évocateur de dyskinésie ciliaire, d'avancer vers le diagnostic et d'organiser les autres explorations plus invasives (biopsie épithéliale nasal ou bronchique nécessitant chez les plus jeunes enfants une anesthésie générale).

La mesure du NO nasal est donc utile au diagnostic. Il n'y a pas de donnée concernant sa possible utilité thérapeutique mais des études pourraient utiliser l'évolution du NO nasal (comme on voit la normalisation des tests de la sueur dans la mucoviscidose) avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques.

CONDITIONS DE REALISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

C1 Votre organisme a-t-il des commentaires spécifiques sur la description des conditions de réalisation présentée dans la partie 3 du rapport provisoire ?

Réponse : oui, page 19 concernant les recommandations européennes : il pourrait être ajouté une phrase notifiant que la mesure du NO nasal rend la discrimination entre les enfants sains et atteints de dyskinésie ciliaire réduite car le NO est inversement proportionnel à l'âge des enfants chez les sujets de moins de 12 ans.

Les questions suivantes portent sur des points peu ou pas couverts par la littérature analysée dans le rapport provisoire.

C2 Selon votre organisme, dans quelles situations et/ou chez quels patients, la méthode de mesure en ventilation courante pourrait avoir sa place pour le diagnostic de la DCP en France ?

Réponse : La méthode en ventilation courante pourrait avoir sa place chez l'enfant non-coopérant qui correspond à un âge inférieur à 5 ans, en émettant des réserves sur les valeurs car elles restent à établir.

C3 Quel est, selon votre organisme, le seuil de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) à utiliser

- a) pour la méthode de fermeture de palais ;
- b) pour la méthode en ventilation courante ?

N.B. La littérature analysée n'est pas précise sur ce point.

Réponse : aucun seuil n'est retrouvé dans la littérature de façon unanime. On peut dire que les seuils, dans les études pédiatriques, sont plus bas chez l'enfant. D'où l'importance de créer des abaques.

C4 Quelle est la position de votre organisme sur la nécessité d'effectuer au moins deux mesures du NO nasal pour avoir des résultats fiables ?

Selon votre organisme,

- dans quel(s) cas une deuxième mesure est nécessaire ? et pourquoi ?
- si une deuxième mesure s'avère indispensable, dans quel délai devrait-elle être réalisée ?
- quelle est la marche à suivre en cas de résultats discordants des deux mesures ?

Réponse : 2 situations :

- Soit la mesure du NO nasal est effondré et aucun autre test diagnostic a été effectué, il faut contrôler ce résultat sur une seconde mesure à minimum 15 jours d'intervalle, après avoir éliminé les facteurs pouvant modifier le NO nasal.
- Soit de façon concomitante, une étude du mouvement ciliaire est effectuée et le résultat confirme la mesure du NO nasal effondré et il faut poursuivre les explorations avec la microscopie électronique.
- Un délai minimum de 15 à 21 jours entre les 2 mesures afin d'éliminer les facteurs notamment viraux ou environnementaux.
- En cas de résultat discordant, si les signes cliniques sont évocateurs, il faut poursuivre les explorations en réalisant une analyse de l'ultrastructure ciliaire. Il existe des dyskinésies ciliaires avec une mesure de NO nasal non effondrée ou avec une microscopie optique ne permettant pas de conclure à l'absence totale de mobilité ciliaire.

[

C5 Selon votre organisme, y a-t-il une méthode de prélèvement à privilégier ?

Réponse : La mesure du NO nasal doit être privilégiée par fermeture de palais.

Concernant la manœuvre à privilégier, la littérature ne permet pas d'en choisir une mais il semble que l'expiration lente contre résistance est la plus étudiée.

C6 Du point de vue de votre organisme, y a-t-il des paramètres relatifs aux conditions de réalisation qui pourraient influencer les résultats de la mesure mais qui n'ont pas été traités par la littérature analysée dans le cadre de cette évaluation ?

Réponse : oui, le tabagisme peut modifier la mesure de NO nasal. (Nasal nitric oxide and lifestyle exposure to tobacco smoke. Zhou et al. AnnOtol Rhinol Laryngol. 2011)

C7 Selon votre organisme, dans quel environnement devrait être réalisé cet examen ? En particulier,

- dans quel type de salle ?
- avec quel équipement ?
- quel personnel (médical et paramédical) ?
- avec quelle formation ?
- quel environnement de proximité ?

Réponse : Cet examen doit être réalisé dans un centre spécialisé pour une interprétation soigneuse, avec un personnel paramédical formé (personnel également formé aux explorations fonctionnelles respiratoires).

AUTRES REMARQUES

A1 Votre organisme souhaite-t-il formuler des remarques complémentaires ?

Réponse : non

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1	Selon votre organisme, toutes les considérations médicales importantes ont-elles été présentées dans la partie 1 du rapport (Contexte) ?
	<i>Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : oui</i>
R2	Votre organisme a-t-il des commentaires sur l'analyse de la littérature présentée dans la partie 3 du rapport ?
	<i>Réponse : excellente synthèse. Un détail, la mesure du NO n'est pas une mesure indirecte de la mobilité ciliaire. Le NO nasal est effondré dans la plupart des DCP et le battement ciliaire altéré mais le lien direct mobilité ciliaire et baisse du NO n'est à ma connaissance pas démontré. Il n'en reste pas moins un élément indispensable de la stratégie diagnostique.</i>
R3	Votre organisme a-t-il des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?
	<i>Réponse : très clair</i>
R4	Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), non prises en compte ?
	<i>Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées. Réponse : non</i>
R5	Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), qui seraient en cours de publication ou d'élaboration ?
	<i>Réponse : non</i>

UTILISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

U1	Quelle est, selon votre organisme, la place de la mesure du NO nasal dans la démarche diagnostique de la DCP en France ? (C'est-à-dire : à quel stade en est le patient dans cette démarche ? quels sont les précédents examens, clinique, biologique et / ou physiologique, qu'il a déjà eus et quels en sont les résultats ?) <i>Réponse : place de premier plan et en première intention, car non invasif et bien discriminant</i>
U2	Selon votre organisme, la mesure du NO nasal doit-elle, au stade de la démarche ainsi définie, être effectuée seule ou en combinaison avec d'autres examens (si oui, lesquels et pourquoi) ? <i>Réponse : NO seul ne peut démontrer le diagnostic de DCP, combinaison indispensable avec analyses ciliaires (battement, ME) et génétiques</i>
U3	Une des deux RBP retenues pour cette évaluation préconise l'utilisation de la mesure du NO nasal (méthode de fermeture de palais) chez les enfants à partir de cinq ans, l'autre à partir de six ans ; sans que l'origine de cette différence puisse être clairement identifiée (voir partie 3.1.1 du rapport provisoire). Selon votre organisme, • Cette différence est-elle importante et quelle explication pourrait être à son origine ? • A partir de quel âge la mesure du NO nasal par la méthode de fermeture de palais devrait être réalisée ? <i>Réponse : pas de réelle différence importante entre l'âge de 5 ou 6 ans</i> <i>Comme pour d'autres tests l'âge possible de première réalisation dépend de l'enfant et de l'expérience de l'opérateur. Donc mettre 5 ans comme premier âge où la mesure peut être tentée n'est pas un problème.</i>
U4	Selon votre organisme, dans les pratiques françaises, que se passe-t-il en matière d'autres examens, d'adressage du patient ou de mise en route de traitement : • Après un résultat « positif » (concentration « effondrée ») du NO nasal ; • Après un résultat « négatif » (concentration « normale ») du NO nasal ; • Après un résultat mitigé (concentration subnormale) du NO nasal? <i>Réponse : NO effondré = poursuite des examens ciliaires puis éventuellement génétiques</i> <i>NO « normal » discussion poursuite examens selon contexte clinique et éventuellement refaire NO</i>

	NO intermédiaire, là encore refaire NO et évoluer selon contexte clinique Dans tous les cas discussion possible en RCP spécialisée DCP
--	--

U5	Autrement dit, quelle est la position de votre organisme concernant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal dans la prise en charge de la DCP en France ? (c'est-à-dire à quoi sert le résultat de cette mesure dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique du patient ?) N.B. La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de publications étudiant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal. Réponse : mesure NO test de première ligne et d'orientation dans la stratégie diagnostique des DCP. Permet d'orienter les études ciliaires et génétiques longues et coûteuses, toujours en fonction du contexte clinique et de l'élimination d'autres pathologies pouvant donner des tableaux cliniques proches.
----	---

CONDITIONS DE REALISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

C1	Votre organisme a-t-il des commentaires spécifiques sur la description des conditions de réalisation présentée dans la partie 3 du rapport provisoire ? Réponse : non
----	---

Les questions suivantes portent sur des points peu ou pas couverts par la littérature analysée dans le rapport provisoire.

C2	Selon votre organisme, dans quelles situations et/ou chez quels patients, la méthode de <u>mesure en ventilation courante</u> pourrait avoir sa place pour le diagnostic de la DCP en France ? Réponse : chez les enfants chez qui l'apnée volontaire n'est pas possible à obtenir
----	--

C3	Quel est, selon votre organisme, le seuil de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) à utiliser • pour la méthode de fermeture de palais ; • pour la méthode en ventilation courante ? N.B. La littérature analysée n'est pas précise sur ce point. Réponse : fermeture du palais 77 nl/mn
----	--

	Ventilation courante 250 <u>ppb</u> ???
--	---

C4	Quelle est la position de votre organisme sur la nécessité d'effectuer au moins deux mesures du NO nasal pour avoir des résultats fiables ? Selon votre organisme, • dans quel(s) cas une deuxième mesure est nécessaire ? et pourquoi ? • si une deuxième mesure s'avère indispensable, dans quel délai devrait-elle être réalisée ? • quelle est la marche à suivre en cas de résultats discordants des deux mesures ? Réponse : deuxième mesure nécessaire si contexte évocateur et NO intermédiaire (NO effondré et contexte évocateur n'est pas un <u>indication</u> à refaire l'examen – NO effondré et contexte peu évocateur est une indication mais cette situation ne <u>devrait</u> théoriquement pas exister car si demande de NO c'est que contexte évocateur) Délai de 3 mois minimum Résultats discordants : bien vérifier l'état nasosinusal du patient et ses <u>ATCDs</u> de chirurgie du nez et des sinus. Privilégier la mesure effondrée mais toujours selon contexte clinique.
I	

C5	• Selon votre organisme, y a-t-il une méthode de prélèvement à privilégier ? • Réponse débit nasal de NO en apnée palais fermé
----	--

C6	Du point de vue de votre organisme, y a-t-il des paramètres relatifs aux conditions de réalisation qui pourraient influencer les résultats de la mesure mais qui n'ont pas été traités par la littérature analysée dans le cadre de cette évaluation ? Réponse : non
----	---

C7	Selon votre organisme, dans quel environnement devrait être réalisé cet examen ? En particulier, • dans quel type de salle ? • avec quel équipement ? • quel personnel (médical et paramédical) ? • avec quelle formation ? • quel environnement de proximité ? Réponse : NC
----	---

AUTRES REMARQUES

A1	Votre organisme souhaite-t-il formuler des remarques complémentaires ?
	<i>Réponse : ce rapport est globalement d'excellente qualité et pertinence scientifique</i>

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1 Selon votre organisme, toutes les considérations médicales importantes ont-elles été présentées dans la partie 1 du rapport (Contexte) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

R2 Votre organisme a-t-il des commentaires sur l'analyse de la littérature présentée dans la partie 3 du rapport ?

Réponse :

R3 Votre organisme a-t-il des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

R4 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), non prises en compte ?

Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

R5 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), qui seraient en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse :

UTILISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

U1 Quelle est, selon votre organisme, la place de la mesure du NO nasal dans la démarche diagnostique de la DCP en France ?

(C'est-à-dire : à quel stade en est le patient dans cette démarche ? quels sont les précédents examens, clinique, biologique et / ou physiologique, qu'il a déjà eus et quels en sont les résultats ?)

Réponse :

U2 Selon votre organisme, la mesure du NO nasal doit-elle, au stade de la démarche ainsi définie, être effectuée seule ou en combinaison avec d'autres examens (si oui, lesquels et pourquoi) ?

Réponse :

Le diagnostic de DCP repose sur un faisceau d'éléments cliniques et sur les résultats d'explorations complémentaires (NO nasal, battement ciliaire en vidéo microscopie, étude de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique). Le NO nasal est un examen indolore et non invasif, rapide à effectuer et dont le résultat est instantané. **Ces qualités expliquent qu'il s'agit souvent du premier test d'orientation effectué car, en fonction du degré de suspicion clinique et selon le résultat de NO nasal la poursuite des tests sera différente.** Une mesure du NO nasal effondrée (en dehors d'un épisode infectieux) est un argument fort en faveur du diagnostic de DCP quel que soit le résultat de la microscopie électronique. En effet, environ 10% des patients DCP ont une ultrastructure ciliaire normale et la microscopie électronique ne permet donc pas de confirmer le diagnostic chez eux. Chez ces patients, la mesure effondrée du NO nasal est essentielle à la poursuite des investigations et oriente même vers des mutations génétiques particulières alors que la génétique moléculaire ne peut constituer un examen de première intention pour plusieurs raisons :

1/ chez les patients avec diagnostic de DCP certain (ex : NO nasal effondré avec anomalie de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique), la proportion de cas sans un génotype causal identifié est de 25% après réalisation d'un panel NGS exhaustif explorant les grandes délétions/duplications. Un examen de génétique moléculaire négatif ne permet donc pas d'exclure le diagnostic.

2/ la non-spécificité des signes cliniques (otites, encombrement bronchique...) chez les patients ne présentant pas d'hétérotaxie fait que les suspicions de DCP peuvent être bien plus nombreuses que les DCP avérées et il n'est pas envisageable de tester pour la génétique tous ces patients sans une sélection préalable par d'autres tests plus rapide, moins onéreux et complexes à mettre en œuvre.

3/ la fréquence élevée de porteurs de mutations hétérozygotes dans la population (entre 5 et 10% de la population générale) du fait de l'hétérogénéité génétique (48 gènes à ce jour) rend complexe l'analyse de certains résultats sans l'aide de l'ensemble des arguments diagnostiques de la maladie (NO nasal, mouvements ciliaires, ultrastructure)

4/ le coût et le temps d'interprétation des panels NGS de grande taille dans un contexte de forte demande en génétique moléculaire, à l'origine de délais de rendus supérieurs à une année.

U3 Une des deux RBP retenues pour cette évaluation préconise l'utilisation de la mesure du NO nasal (méthode de fermeture de palais) chez les enfants à partir de cinq ans, l'autre à partir de six ans ; sans que l'origine de cette différence puisse être clairement identifiée (voir partie 3.1.1 du rapport provisoire).

Selon votre organisme,

- Cette différence est-elle importante et quelle explication pourrait être à son origine ?
- A partir de quel âge la mesure du NO nasal par la méthode de fermeture de palais devrait être réalisée ?

Réponse :

U4 Selon votre organisme, dans les pratiques françaises, que se passe-t-il en matière d'autres examens, d'adressage du patient ou de mise en route de traitement :

- a) Après un résultat « positif » (concentration « effondrée ») du NO nasal ;
- b) Après un résultat « négatif » (concentration « normale ») du NO nasal ;
- c) Après un résultat mitigé (concentration subnormale) du NO nasal ?

Réponse :

a) Un NO nasal effondré, mesuré en dehors d'un épisode infectieux, est un argument fort en faveur du diagnostic de DCP et constitue une indication à la réalisation d'un panel NGS. Dans l'idéal, une étude de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique sera réalisée afin d'identifier le sous-groupe de gènes candidats à étudier et/ou de s'assurer de la cohérence entre le type d'anomalie de structure de l'axonème et le gène impliqué. Cinq à 10% des patients sont porteurs de mutations hétérozygotes dans un gène qui n'est pas celui impliqué dans leur maladie (à l'image de la proportion élevée de porteurs hétérozygotes dans la population générale).

b) Un NO nasal normal est un argument fort pour exclure le diagnostic de DCP. Les investigations d'aval (étude du battement ciliaire en vidéomicroscopie, étude de l'ultrastructure en microscopie électronique, panel NGS) dépendent du degré de suspicion clinique. Si celle-ci est très forte les explorations peuvent se poursuivre, avec une orientation sur le sous-groupe de gènes auquel doit appartenir le gène causal. Si la suspicion est faible ou moyenne, le diagnostic de DCP est alors reconsidéré ou un délai de surveillance clinique instauré pour avoir des arguments évolutifs, en particulier chez le jeune enfant chez qui la répétition des épisodes infectieux respiratoires est fréquente en dehors de toute pathologie chronique.

c) Après un résultat subnormal, la mesure du NO nasal est réitérée afin d'essayer de trancher dans un sens ou dans l'autre. En cas de résultat de nouveau subnormal, les explorations d'aval seront réalisées pour tenter de confirmer le diagnostic.

- U5** Autrement dit, quelle est la position de votre organisme concernant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal dans la prise en charge de la DCP en France ? (c'est-à-dire à quoi sert le résultat de cette mesure dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique du patient ?)

N.B. La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de publications étudiant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal.

Réponse :

Une mesure du NO nasal effondrée (en dehors d'un épisode infectieux) est un argument fort en faveur du diagnostic de DCP.

- Sur le plan diagnostic: en présence d'une clinique évocatrice, la mesure de NO nasal effondrée permet d'organiser dans les meilleurs délais les autres tests qui confirmeront le diagnostic, en adressant éventuellement le patient au centre de référence. En effet, moyennant le matériel adapté, il est possible que la mesure de NO nasal soit réalisée dans de nombreux centres en France, alors que les autres tests diagnostiques sont plus complexes à mettre en œuvre et nécessitent le plus souvent une expertise difficile à trouver en dehors des centres de référence ou de compétence. Ainsi le test de NO nasal se présente comme le candidat idéal d'un test de dépistage / sélection des patients: moins onéreux que les autres tests, facile à réaliser, fiable après un apprentissage rapide, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%.

- Sur le plan thérapeutique: avant le résultat de l'ensemble des tests diagnostiques, la mesure effondrée du NO nasal chez un patient ayant une symptomatologie très évocatrice permet d'emblée d'orienter vers une prise en charge adaptée (cures antibiotiques, kinésithérapie) qui est distincte de la prise en charge des déficits immunitaires (un des principaux diagnostics différentiels). Ceci est tout particulièrement le cas pour la moitié des patients DCP qui ne présentent pas de situs inversus (argument clinique fort). Lorsque le NO nasal est effondré, une prise en charge adaptée est initiée sans attendre les résultats des explorations d'aval qui sont longues (souvent plus de 6 mois pour la microscopie électronique et plus d'un an pour la génétique) et ne permettent pas toujours de confirmer plus le diagnostic (10 % des patients DCP ont une ultrastructure ciliaire normale et 25% n'ont pas de mutation causale identifiée).

CONDITIONS DE REALISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

- C1** Votre organisme a-t-il des commentaires spécifiques sur la description des conditions de réalisation présentée dans la partie 3 du rapport provisoire ?

Réponse :

Les questions suivantes portent sur des points peu ou pas couverts par la littérature analysée dans le rapport provisoire.

- C2** Selon votre organisme, dans quelles situations et/ou chez quels patients, la méthode de mesure en ventilation courante pourrait avoir sa place pour le diagnostic de la DCP en France ?

Réponse :

- C3** Quel est, selon votre organisme, le seuil de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) à utiliser
- a) pour la méthode de fermeture de palais ;
 - b) pour la méthode en ventilation courante ?
- N.B.** La littérature analysée n'est pas précise sur ce point.

Réponse :

- C4** Quelle est la position de votre organisme sur la nécessité d'effectuer au moins deux mesures du NO nasal pour avoir des résultats fiables ?
- Selon votre organisme,
- dans quel(s) cas une deuxième mesure est nécessaire ? et pourquoi ?
 - si une deuxième mesure s'avère indispensable, dans quel délai devrait-elle être réalisée ?
 - quelle est la marche à suivre en cas de résultats discordants des deux mesures ?

Réponse :

- C5** Selon votre organisme, y a-t-il une méthode de prélèvement à privilégier ?

Réponse

- C6** Du point de vue de votre organisme, y a-t-il des paramètres relatifs aux conditions de réalisation qui pourraient influencer les résultats de la mesure mais qui n'ont pas été traités par la littérature analysée dans le cadre de cette évaluation ?

Réponse :

- C7** | Selon votre organisme, dans quel environnement devrait être réalisé cet examen ? En particulier,
- dans quel type de salle ?
 - avec quel équipement ?
 - quel personnel (médical et paramédical) ?
 - avec quelle formation ?
 - quel environnement de proximité ?

Réponse :

AUTRES REMARQUES

- A1** | Votre organisme souhaite-t-il formuler des remarques complémentaires ?

Réponse :

Madame, Monsieur,

Le CNP de Génétique Clinique Chromosomique et Moléculaire vous transmet l'avis technique sollicité auprès des collègues molécularistes. Cet avis est essentiellement centré sur les liens entre le dosage de NO et les données de génétique moléculaire et concerne donc les points U2, U4 et U5.

Le délai donné ne permet pas de répondre aux autres points.

Très sincèrement.

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1 Selon votre organisme, toutes les considérations médicales importantes ont-elles été présentées dans la partie 1 du rapport (Contexte) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

La mesure du NO nasal est un outil d'identification des patients suspects de DCP. La partie 1 du rapport précise la place de ce test dans le processus diagnostic, en notant l'absence prouvée de retombée clinique immédiate. Il est néanmoins essentiel de prendre en compte l'importance d'un diagnostic précoce de DCP dans le dépistage et le conseil d'une hypofertilité/stérilité ou dans un conseil génétique vis-à-vis de futures grossesses.

R2 Votre organisme a-t-il des commentaires sur l'analyse de la littérature présentée dans la partie 3 du rapport ?

Réponse :

L'analyse présentée est tout à fait adaptée.

R3 Votre organisme a-t-il des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

Le rapport provisoire est clair, sans problèmes de lecture.

R4 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Nous n'avons pas repéré de publications qui auraient été omises.

R5 Votre organisme aurait-il connaissance de publications pertinentes, correspondant aux critères de sélection de cette évaluation (cf. chapitre 2.2.2 du rapport provisoire), qui seraient en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse :

Limitations of Nasal Nitric Oxide Testing in Primary Ciliary Dyskinesia: Comment on "Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline". Adam J. Shapiro MD1, Stephanie D. Davis MD2, Margaret W. Leigh MD3, Michael R. Knowles MD4, Valery Lavergne MD5, Thomas Ferkol MD6. Published April 24, 2020 as 10.1164/rccm.202003-0835LE

Le centre RespiRare prépare actuellement sur une étude rétrospective concernant la mesure de NO nasal chez le jeune enfant (< 5 ans).

UTILISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

U1 Quelle est, selon votre organisme, la place de la mesure du NO nasal dans la démarche diagnostique de la DCP en France ?

(C'est-à-dire : à quel stade en est le patient dans cette démarche ? quels sont les précédents examens, clinique, biologique et / ou physiologique, qu'il a déjà eus et quels en sont les résultats ?)

Réponse :

La mesure de NO nasal intervient tôt dans la démarche diagnostique lorsque la DCP est suspectée. Le patient est d'abord repéré cliniquement sur la présence de signes cliniques évocateurs, respiratoires et ORL.

Ensuite, la première ligne d'examens complémentaires inclut : une imagerie thoracique à la recherche de signes évocateurs comme la dilatation des bronches plutôt basale ou dans les parties moyennes du poumon ; et des tests adaptés pour éliminer les diagnostics différentiels de mucoviscidose (test de la sueur et/ou d'une étude génétique) et déficits immunitaires.

La deuxième ligne de tests diagnostiques plus spécifiques comprend la mesure du NO nasal, complété par les études ciliaires sur les prélèvements de muqueuse respiratoire (battement ciliaire, ultrastructure du cil), et l'analyse des mutations génétiques déjà identifiées.

L'analyse de la fonction respiratoire n'est pas spécifique. Elle permet de grader la sévérité de la pathologie respiratoire.

U2 Selon votre organisme, la mesure du NO nasal doit-elle, au stade de la démarche ainsi définie, être effectuée seule ou en combinaison avec d'autres examens (si oui, lesquels et pourquoi) ?

Réponse :

La mesure de NO nasal est toujours effectuée en combinaison avec d'autres examens (réponse U1) éliminer les diagnostics différentiels (mucoviscidose, déficits immunitaires).

U3 Une des deux RBP retenues pour cette évaluation préconise l'utilisation de la mesure du NO nasal (méthode de fermeture de palais) chez les enfants à partir de cinq ans, l'autre à partir de six ans ; sans que l'origine de cette différence puisse être clairement identifiée (voir partie 3.1.1 du rapport provisoire).

Selon votre organisme,

- Cette différence est-elle importante et quelle explication pourrait être à son origine ?
- A partir de quel âge la mesure du NO nasal par la méthode de fermeture de palais devrait être réalisée ?

Réponse :

Il est difficile de commenter des RBP fondées essentiellement sur des avis d'experts. Il paraît évident que ce n'est pas parce qu'un enfant atteint l'âge de 5 ou 6 ans qu'il va automatiquement être capable d'effectuer une mesure avec fermeture du voile du palais.

Un point important concerne les seuils discriminants utilisant les méthodes avec fermeture du palais entre sujets DCP et sujets sains. Le débit de NO nasal augmente avec l'âge jusqu'à environ 10 ans. Plus on s'éloigne de cet âge (au-dessous de 10 ans), moins le seuil discriminant est pertinent. L'idéal serait de pouvoir établir des seuils discriminants pour les jeunes enfants < 10 ans avec les méthodes de fermeture du palais. Il n'y a pas de différences observées entre les âges de 5 ou de 6 ans.

U4 Selon votre organisme, dans les pratiques françaises, que se passe-t-il en matière d'autres examens, d'adressage du patient ou de mise en route de traitement :

- a) Après un résultat « positif » (concentration « effondrée ») du NO nasal ;**
- b) Après un résultat « négatif » (concentration « normale ») du NO nasal ;**
- c) Après un résultat mitigé (concentration subnormale) du NO nasal?**

Réponse :

On pourrait distinguer 2 situations : la suspicion clinique est modérée ou faible, et la suspicion forte.

Suspicion clinique modérée-faible :

a) Avec une concentration de NO nasal effondrée : il convient de contrôler la mesure en s'assurant de l'absence d'obstruction nasale. Si le résultat montre une valeur toujours effondrée sans obstruction nasale, des prélèvements ciliaires (battements puis ultrastructure) sont programmés ;

b) Avec une concentration de NO nasal au-dessus du seuil : à priori il ne s'agit pas de DCP. Il convient de rechercher les diagnostics différentiels, de suivre cliniquement le patient pour être certain de l'absence d'aggravation et même d'une amélioration des symptômes avec le temps

c) Avec une concentration de NO nasal limite : il convient de contrôler la mesure en s'assurant de l'absence d'obstruction nasale. Il faut également vérifier qu'il n'y a pas un NO ambiant élevé, qui pourrait augmenter le résultat de façon artefactuelle. Si le résultat de NO nasal reste toujours limite, il faut suivre l'enfant cliniquement et refaire une mesure de NO nasal 6 mois à 1 an plus tard en l'absence d'amélioration/aggravation.

Suspicion forte:

a) Avec une concentration de NO nasal effondrée : il faut contrôler la mesure en s'assurant de l'absence d'obstruction nasale et organiser en même temps les prélèvements ciliaires (battements et ultrastructure)

b) Avec une concentration de NO nasal au-dessus du seuil : il faut s'assurer que les autres diagnostics différentiels ont été écartés et que le NO ambiant n'était pas élevé lors de la mesure (pouvant expliquer en partie l'élévation du NO nasal). Ces vérifications réalisées, il convient d'organiser les prélèvements ciliaires (battements et ultrastructure) et de discuter les études génétiques orientées vers les gènes correspondant aux profils ciliaires observés.

c) Avec une concentration de NO nasal limite : il faut contrôler la mesure en s'assurant de l'absence d'obstruction nasale ou de NO ambiant élevé lors de la mesure, et discuter les autres diagnostics différentiels. Ces vérifications étant réalisées, les études ciliaires (battements et ultrastructure) sont organisées.

- U5** Autrement dit, quelle est la position de votre organisme concernant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal dans la prise en charge de la DCP en France ? (c'est-à-dire à quoi sert le résultat de cette mesure dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique du patient ?)

N.B. La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de publications étudiant l'utilité clinique de la mesure du NO nasal.

Réponse :

L'utilité clinique de la mesure de NO nasal repose sur son aide au diagnostic de DCP. La réalisation du test permet au médecin traitant d'apporter des éléments objectifs pour les discussions diagnostiques et thérapeutiques. Cela peut concerner, entre autres, la nécessité de compléter le bilan par d'autres investigations, de proposer des traitements prolongés ou invasifs (kinésithérapie respiratoire, antibiotiques, lavages rhino-sinusiens, aérateurs trans-tympanique en cas d'otites séro-muqueuses, voire chirurgie ORL).

Pour les adolescents/adultes, dans le contexte de DCP, une information sur l'hypofertilité/stérilité doit être donnée, et un conseil génétique doit être mis en place.

CONDITIONS DE REALISATION DE LA MESURE DU NO NASAL DANS LE DIAGNOSTIC DE LA DCP

Veuillez référencer le cas échéant toute publication en appui de votre position.

- C1** Votre organisme a-t-il des commentaires spécifiques sur la description des conditions de réalisation présentée dans la partie 3 du rapport provisoire ?

Réponse :

L'utilisation d'appareil utilisant la technologie de chimiluminescence garantit une qualité de mesure supérieure à celle des appareils électro-chimiques.

Néanmoins, le matériel utilisant la chimiluminescence n'est pas disponible dans toutes les structures médicales. Dans ce contexte, l'utilisation des appareils électrochimiques peut représenter une alternative pour un pré-screening des patients qui ne sont pas initialement pris en charge dans les centres de régence spécialisés. Ils pourront ensuite si nécessaire bénéficier de tests avec des appareils de chimiluminescence. Dans ce contexte, la validité des mesures électro-chimiques est un point à ne pas exclure du rapport.

Les questions suivantes portent sur des points peu ou pas couverts par la littérature analysée dans le rapport provisoire.

- C2** Selon votre organisme, dans quelles situations et/ou chez quels patients, la méthode de mesure en ventilation courante pourrait avoir sa place pour le diagnostic de la DCP en France ?

Réponse :

La mesure en ventilation courante a sa place lorsque le patient est incapable de réaliser correctement une manœuvre avec fermeture du voile du palais, surtout s'il est âgé de moins de 8 ans.

C3 Quel est, selon votre organisme, le seuil de classement (permettant de distinguer les malades des non-malades) à utiliser

- a) pour la méthode de fermeture de palais ;
- b) pour la méthode en ventilation courante ?

N.B. La littérature analysée n'est pas précise sur ce point.

Réponse :

Dans l'expérience pédiatrique du centre RespRare, les seuils sont : pour la méthode de fermeture du palais de 274 ppb à 0.3 L.min⁻¹, et pour la méthode de ventilation courante de 133 ppb à 0.3 L.min⁻¹ (moyenne de 5 pics).

C4 Quelle est la position de votre organisme sur la nécessité d'effectuer au moins deux mesures du NO nasal pour avoir des résultats fiables ?

Selon votre organisme,

- dans quel(s) cas une deuxième mesure est nécessaire ? et pourquoi ?
- si une deuxième mesure s'avère indispensable, dans quel délai devrait-elle être réalisée ?
- quelle est la marche à suivre en cas de résultats discordants des deux mesures ?

Réponse :

- Toute valeur basse, ou proche du seuil, ou modérément élevée lors d'une mesure avec un NO ambiant élevé, doit être contrôlée (réponse U4).
- Il n'y a pas de délai standard. En cas d'infections respiratoires, Il faudra s'assurer de la guérison complète (minimum 3 semaines).
- En cas de résultat discordant (élevé – bas), il convient de retenir la valeur élevée (en s'assurant du niveau du NO ambiant), (réponse U4).

C5 Selon votre organisme, y a-t-il une méthode de prélèvement à privilégier ?

Réponse :

L'expiration contre résistance est la méthode recommandée à privilégier, mais le seuil est mal connu chez les enfants < 8 ans, chez lesquels une mesure en volume courant doit toujours compléter le test si le résultat en expiration contre résistance est proche du seuil.

C6 Du point de vue de votre organisme, y a-t-il des paramètres relatifs aux conditions de réalisation qui pourraient influencer les résultats de la mesure mais qui n'ont pas été traités par la littérature analysée dans le cadre de cette évaluation ?

Réponse :

Non

C7 Selon votre organisme, dans quel environnement devrait être réalisé cet examen ? En particulier,

- dans quel type de salle ?
- avec quel équipement ?
- quel personnel (médical et paramédical) ?
- avec quelle formation ?
- quel environnement de proximité ?

Réponse :

En lien avec le service d'hygiène du site, l'examen doit être réalisé suivant les recommandations sanitaires en vigueur.

- La mesure est faite avec une olive nasale introduite dans une narine reliée à une tubulure et à un filtre anti-microbien puis à la ligne de prélèvement de la machine.
- Le personnel qui effectue la mesure de NO nasal doit être spécifiquement formé ; il peut s'agir de médecins ou de techniciens/infirmiers de laboratoire.
- La formation consiste à avoir une connaissance de la base théorique de la mesure ainsi que des différentes techniques. L'apprentissage pratique ne peut se faire qu'en visitant un centre expert.
- Il n'y a pas d'environnement de proximité particulier.

AUTRES REMARQUES

A1 Votre organisme souhaite-t-il formuler des remarques complémentaires ?

Réponse :

ATTENTES ET RETOURS D'EXPERIENCE DES PATIENTS

A1 Existe-t-il selon votre association des attentes et/ou des demandes des patients concernant le diagnostic de la DCP ? ?

Réponse : oui, les patients et plus particulièrement les parents d'enfants atteints de Dyskinésie Ciliaire Primitive ont besoin d'avoir très tôt un diagnostic de la DCP pour permettre de mettre rapidement une prise en charge médicale, paramédicale (séances de kinésithérapie) et faciliter l'inclusion scolaire (mise en place de projet d'accueil individualisé, ...).

De plus la confirmation du diagnostic de DCP permet de passer le patient en ALD et de bénéficier ainsi d'une meilleure prise en charge financière. Les formalités administratives sont également simplifiées (séances de kiné, achats de médicament, ...)

Le NO nasal, test tellement simple et rapide. Il devrait être systématisé en cas de détresse respiratoire inexplicée à la naissance et d'asthme atypique.

Si cet examen avait pu être réalisé très tôt dans la recherche de diagnostic certains patients n'aurait pas, comme pour certains enfants perdu l'usage de lobe pulmonaire.

A2 Quels sont les retours d'expérience des patients de votre association ayant pu bénéficier d'une mesure du NO nasal dans le cadre de leur prise en charge ? En particulier, concernant :

- l'accessibilité de l'examen ;
- le confort/inconfort de l'examen ;
- la compréhension du résultat.

Réponse :

Cet examen présente l'avantage de ne pas être douloureux et ne nécessite de préparation préalable. Le résultat est obtenu très rapidement (1h après la fin de l'examen).

Cet examen présente les avantages suivants :

- 1/ Diagnostic précoce : moins de lésions irréversibles
- 2/ Méthode non invasive, sans anesthésie totale
- 3/ Résultat rapide.

Les centres de compétences spécialisés dans la prise en charge de la dyskinésie ciliaire primitive devraient tous disposer d'un appareil de mesure du NO NASAL .

A3 Selon votre association, quel est l'apport de la mesure du NO nasal dans la prise en charge du patient atteint d'une DCP ?

Réponse :

Cet examen présente les avantages suivants :

- 1/ Diagnostic précoce : moins de lésions irréversibles
- 2/ Méthode non invasive, sans anesthésie totale
- 3/ Résultat rapide.

Le principal apport est d'avoir très facilement et très rapidement un premier diagnostic avant de poursuivre les autres examens de confirmation de la DCP (analyse des battements de cils, structure ciliaire et rechercher du gène responsable de la maladie).

RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

R1 Bien qu'il s'agisse d'un document très technique, votre association a-t-elle des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse : Nous n'avons pas de remarques sur la clarté et la lisibilité du document.

AUTRES REMARQUES

A1 Votre association souhaite-t-elle formuler des remarques complémentaires?

Réponse :

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Mesure du NO Nasal pour le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive. Note de cadrage. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2020.
2. Degano B. NO nasal et dépistage de la dyskinésie ciliaire primitive. *Lettre du Pneumologue*. 2013;16:138-42.
3. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, et al. Nasal Nitric Oxide measurement in primary ciliary dyskinesia. A technical paper on standardized testing protocols. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):e1-e12.
4. Simpson K, Brodlie M. How to use nasal nitric oxide in a child with suspected primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(6):314-8.
5. Blanchon S, Papon JF, Beydon N, Tamalet A, Escudier E, Clément A, et al. Dyskinésies ciliaires primitives de l'enfant. *Encycl Méd Chir -Pneumologie*. 2019;16 [6-034-A-30](2):1-10.
6. Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares. Dyskinésies ciliaires primitives. Texte du PNDS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Lyon: CRMRR; 2017.
7. Honoré I, Burgel PR. Primary ciliary dyskinesia in adults. *Rev Mal Respir*. 2016;33(2):165-89.
8. Pappalardo MG, Parisi GF, Tardino L, Savasta S, Brambilla I, Marseglia GL, et al. Measurement of nitric oxide and assessment of airway diseases in children: an update. *Minerva Pediatr*. 2019;71(6):524-32.
9. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
10. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24-e39.
11. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
12. Shapiro AJ, Davis SD, Leigh MW, Knowles MR, Lavergne V, Ferkol T. Limitations of nasal nitric oxide testing in primary ciliary dyskinesia: Comment on "Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline". *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
13. Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares. Dyskinésies ciliaires primitives. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Argumentaire scientifique. Lyon: CRMRR; 2017.
14. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yilmaz O, Davis SD, Polineni D, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A Systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1184-96.
15. Kouis P, Papatheodorou SI, Yiallourous PK. Diagnostic accuracy of nasal nitric oxide for establishing diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:153.
16. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
17. Beydon N, Chambellan A, Alberti C, de Blic J, Clément A, Escudier E, et al. Technical and practical issues for tidal breathing measurements of nasal nitric oxide in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1374-82.
18. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1589-99.
19. Jackson CL, Behan L, Collins SA, Goggin PM, Adam EC, Coles JL, et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(3):837-48.
20. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):574-81.
21. Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):559-65.
22. Papon JF, Bassinet L, Cariou-Patron G, Zerah-Lancner F, Vojtek AM, Blanchon S, et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:78.
23. Pifferi M, Bush A, Maggi F, Michelucci A, Ricci V, Conidi ME, et al. Nasal nitric oxide and nitric oxide synthase expression in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):572-7.
24. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, Sasse B, Spycher M, Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2004;126(4):1054-9.
25. Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Hogman M, Olin AC, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. 2017;49(4).

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont répondu à la sollicitation lors de la phase de consultation de parties prenantes :

- la Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie ;
- le Conseil National Professionnel de Pédiatrie ;
- le Conseil National Professionnel d'Oto-rhino-laryngologie (ORL) et chirurgie cervico-faciale (CCF) ;
- le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire ;
- le Centre de référence des maladies respiratoires rares ;
- l'Association Dyskinésie Ciliaire Primitive.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
DCP	Dyskinésie ciliaire primitive
FBC	Fréquence du battement ciliaire
HAS	Haute Autorité de santé
MA	Méta-analyse
ME(T)	Microscopie électronique (à transmission)
MO	Microscopie optique
NO	Monoxyde d'azote
OP	Organismes professionnels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
ppb	Part per billion (partie par milliard)
RBP	Recommandation de bonne pratique
RS	Revue systématique
VMHV	Vidéo-microscopie à haute vitesse

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

