

**NOTE DE  
CADRAGE**

# Mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) pour l'ajustement du traitement de l'asthme

Validée par le Collège le 16 mars 2022

**Date de la saisine** : 18 décembre 2018

**Demandeur** : Conseil national professionnel de pneumologie (CNP-P)

**Service(s)** : Service évaluation des actes professionnels (SEAP)

**Personne(s) chargée(s) du projet** : Irena Guzina (chef de projet) ; Denis-Jean David (adjoint au chef de service) ; Cédric Carbonneil (chef de service) ; Lina Biscosi (assistante de gestion)

La méthode d'élaboration détaillée est présentée en Annexe 1.

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande et historique

- Le CNP-P a demandé à la HAS d'évaluer la mesure du monoxyde d'azote (NO) expiré<sup>1</sup> dans deux maladies : l'asthme et la dyskinésie ciliaire primitive (DCP), en vue de la prise en charge financière de cet examen par l'assurance maladie *via* une inscription sur la Classification commune des actes médicaux (CCAM). Cette demande avait été intégrée dans le programme de travail 2019 de la HAS.
- Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS du 30 janvier 2020, il avait été décidé de traiter séparément les deux maladies ; l'évaluation de la mesure du NO (en l'occurrence nasal)<sup>1</sup> dans la DCP a été réalisée en premier et terminée en septembre 2020<sup>2</sup>.
- Par ailleurs, lors de la même séance, le Collège avait décidé d'appliquer pour l'évaluation du deuxième sujet - mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) par la bouche<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Le NO expiré peut être d'origine nasale, bronchique ou alvéolaire, et peut ainsi être mesuré soit dans l'air expiré par le nez (pour le NO nasal), soit dans l'air expiré par la bouche (pour le NO bronchique et alvéolaire).

<sup>2</sup> L'Union nationale des caisses d'assurance maladie a décidé de rembourser cet acte dans cette indication le 17 septembre 2021 ; ce remboursement est effectif depuis le 9 décembre 2021.

pour le diagnostic et le suivi<sup>3</sup> de l'asthme - la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel<sup>4</sup> avec examen par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI) puis validation par le Collège de la HAS.

- Il est à noter que la mesure de la FeNO dans l'asthme avait déjà fait objet d'une évaluation par la HAS en 2015, qui n'avait pas permis de mettre en évidence des données suffisamment probantes pour préconiser une prise en charge par la collectivité. La saisine de 2018 fait suite à la publication de nouvelles données. Pour l'indication relative au suivi de l'asthme, la saisine n'apporte pas de modification du contexte, ni des objectifs ; l'évaluation à venir sera donc une actualisation de celle de 2015. En revanche, pour l'indication diagnostique, les évolutions survenues concernant la place potentielle de la mesure dans le parcours diagnostique justifient une nouvelle évaluation (avec d'autres objectifs que ceux de 2015). Par conséquent, les deux indications (diagnostic et suivi) seront traitées séparément et feront objet de deux notes de cadrage.
- La présente note de cadrage porte sur **la mesure de la FeNO pour le suivi<sup>3</sup> de l'asthme**.

## 1.2. Contexte

### 1.2.1. La maladie concernée : l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène qui se caractérise par une inflammation chronique des voies aériennes aboutissant à une obstruction bronchique réversible (1). La maladie se distingue par des épisodes de gêne respiratoire sifflante (dyspnée), résultant de l'inflammation de l'épithélium bronchique sous l'effet de divers facteurs déclenchants. Cette inflammation provoque la contraction des muscles lisses bronchiques (associée au gonflement des parois) ainsi qu'une hypersécrétion de mucus. Les asthmatiques sévères présentent en plus une prolifération et un remodelage des cellules musculaires lisses des bronches, ce qui accroît la contraction et réduit encore le diamètre de bronches<sup>5</sup>. Il existe plusieurs types d'inflammation dans l'asthme, la forme prépondérante étant l'inflammation éosinophilique (2).

Les symptômes de l'asthme comprennent une respiration sifflante, un essoufflement, une sensation d'oppression dans la poitrine et une toux, et se caractérisent par une variabilité de leurs fréquence et intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. Ces épisodes de gêne peuvent évoluer en des poussées d'asthme (les exacerbations ou crises) qui peuvent être mortelles, même chez les personnes souffrant d'un asthme léger (3). Ces poussées représentent une partie non négligeable du coût socioéconomique de l'asthme en France (hospitalisations et indemnités journalières) et retentissent également sur la qualité de vie des patients (4). Leur prévention est donc un des objectifs principaux de la prise en charge de l'asthme.

Selon les données de l'assurance maladie, l'asthme touche environ quatre millions de personnes en France, et est responsable chaque année de près de 60 000 hospitalisations (38 000 chez les asthmatiques de plus de 15 ans) et presque 1 000 décès.<sup>6</sup>

<sup>3</sup> A noter que la demande utilisait ce terme de suivi car elle faisait référence à plusieurs situations. Le titre retenu pour l'évaluation fait appel au terme ajustement qui correspond à la plus commune d'entre elles (voir le chapitre 1.2.3).

<sup>4</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_methode\\_generale\\_actes\\_08\\_03\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf)

<sup>5</sup> <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>, consulté le 12 Octobre 2021.<sup>6</sup> <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/asthme-comprendre/asthme-comprendre>, consulté le 12 Octobre 2021.

<sup>6</sup> <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/asthme-comprendre/asthme-comprendre>, consulté le 12 Octobre 2021.

Le diagnostic de l'asthme se fonde classiquement sur l'**association** de **symptômes cliniques** épisodiques évocateurs d'une obstruction bronchique et de la mise en évidence de cette obstruction et de sa réversibilité, au moins partielle, par des **tests objectifs** (spirométrie et autres) (1)<sup>7</sup>.

En dehors de la crise, la prise en charge optimale de l'asthme comprend classiquement les trois axes suivants :

- la mise en place d'un traitement (de fond et de secours) personnalisé, adapté régulièrement au niveau de contrôle ;
- l'éviction et le traitement des facteurs favorisant l'asthme ou des facteurs de risque d'exacerbation ;
- l'éducation du patient et son implication dans sa maladie (1).

Cette prise en charge a pour objectif de prévenir les exacerbations et les décès associés à l'asthme, de maîtriser les symptômes et de maintenir une fonction respiratoire normale, tout en évitant les effets secondaires dus au traitement.

**Le traitement** de fond doit être adapté à la gravité initiale de la maladie puis **augmenté ou diminué par palier, en fonction du contrôle de la maladie** (1, 3). Le contrôle de l'asthme est défini par la GINA<sup>8</sup> comme la « perceptibilité des effets de l'asthme chez le patient ou la mesure dans laquelle ils ont été atténués ou éliminés par le traitement ». La sévérité de la maladie quant à elle s'évalue rétrospectivement (après au moins deux à trois mois de traitement), à partir du niveau de traitement nécessaire pour maîtriser les symptômes et les exacerbations (3).

Les stratégies thérapeutiques actuelles en France et à l'international sont présentées plus précisément en Annexe 2.

## Évaluation du contrôle de l'asthme

Comme précisé ci-dessus, l'évaluation du contrôle de l'asthme appartient à un des trois piliers de la prise en charge de la maladie. Les décisions thérapeutiques reposent sur un cycle d'évaluation du contrôle, d'ajustement du traitement en conséquence et d'évaluation de la réponse (1, 3). Si le patient présente un mauvais contrôle ou des exacerbations fréquentes, il convient de passer au palier thérapeutique supérieur (voir Annexe 2), après avoir écarté une mauvaise observance, une mauvaise technique d'inhalation, l'exposition à des toxiques ou à des allergènes persistants, ou une éventuelle erreur diagnostique ou l'absence de prise en charge des facteurs aggravants. A l'inverse, une fois que l'asthme est considéré contrôlé pendant deux à trois mois, une « désescalade » thérapeutique, c-à-d passage au palier thérapeutique inférieur, peut être envisagée (1).

Le contrôle de l'asthme est apprécié à la fois sur des critères cliniques et des critères fonctionnels, et doit tenir compte des symptômes mais aussi des facteurs de risque d'« issue défavorable » (voir ci-dessous) (3).

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) et la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A) ont publié fin 2021 une mise à jour des recommandations de bonne pratique (RBP) concernant la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques (5). La version de 2021 reprend les énoncés relatifs à l'évaluation du contrôle de l'asthme de la version précédente de 2015<sup>9</sup> (6) et les complète sur certains points. Au total, les deux versions (5, 6) préconisent d'évaluer le contrôle de

<sup>7</sup> La stratégie diagnostique de l'asthme sera présentée plus complètement dans la note de cadrage relative à l'évaluation de la mesure de la FeNO dans cette indication.

<sup>8</sup> GINA est une initiative internationale de lutte contre l'asthme regroupant des experts internationaux et publiant tous les ans des RBP sur la prise en charge et la prévention de l'asthme ; elle peut être considérée comme la société internationale de l'asthme.

<sup>9</sup> La RBP de 2015 (6) provient uniquement de la SPLF.

l'asthme sur une période précédant d'une à quatre semaines la consultation, en procédant comme suit :

- interroger le patient sur :
  - l'existence et la fréquence des symptômes diurnes (gêne respiratoire, toux),
  - l'existence et la fréquence des symptômes nocturnes,
  - la fréquence d'utilisation du traitement de secours,
  - la limitation des activités (sport, absentéisme scolaire ou professionnel, toute réduction des activités en rapport avec l'asthme) (6) ;
- évaluer la fréquence des exacerbations nécessitant une cure courte de corticostéroïdes oraux (5, 6) ;
- utiliser les questionnaires de contrôle comme l'*Asthma Control Test* (ACT) (ou le c-ATC en version pédiatrique), l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (5, 6) ou le questionnaire en quatre points de la GINA (5) ;
- effectuer, dans la mesure du possible, une mesure de la fonction respiratoire (5, 6).

L'examen clinique ne permet donc pas d'évaluer seul le contrôle selon ces deux RBP.

Pour les mesures de la fonction respiratoire, la RBP de 2015 (6) précise de les réaliser « à l'aide d'une courbe débits/volumes avec étude de la réversibilité à raison d'une à trois fois par an » et de privilégier le volume expiratoire maximal seconde<sup>10</sup> (VEMS) par rapport au débit expiratoire de pointe<sup>11</sup> (DEP), en référence aux meilleures valeurs habituelles du patient<sup>12</sup>. Selon les deux RBP, l'évaluation de la fonction respiratoire doit être effectuée au début du traitement, puis trois à six mois après. Les propositions détaillées de fréquences de réalisation des EFR en fonction des niveaux de contrôle de l'asthme sont présentées en Annexe 3.

Enfin, en ce qui concerne l'évaluation du risque futur du patient d'issue défavorable, toujours selon ces deux RBP, elle doit se faire sur la base de risque d'exacerbations, de dégradation de la fonction respiratoire et d'effets secondaires liés au traitement. Les facteurs de « perte de contrôle d'un asthme » comprennent l'absence ou l'interruption d'un traitement corticoïde inhalé ; les infections (plus virales que bactériennes) ; une prise d'aspirine ou de bêtabloquants ; les facteurs hormonaux avec une recrudescence prémenstruelle chez la femme ; l'exposition allergénique ; la pollution atmosphérique ou domestique (tabac, cannabis) ; les facteurs météorologiques ; les facteurs psychologiques (stress)<sup>13</sup>.

S'agissant de RBP françaises récentes, la HAS les a considérées représentatives de la stratégie standard pour l'évaluation du contrôle de l'asthme, et leurs énoncés seront à ce titre retenus comme comparateur de la mesure de la FeNO dans cette évaluation (voir chapitres 1.5 et 1.6).

Les autres RBP internationales, traitant de l'asthme en général et postérieures à 2015<sup>14</sup>, analysées pour cette note de cadrage<sup>15</sup> (dont certaines traitent aussi de la population pédiatrique plus jeune), rejoignent la majorité des préconisations présentées ci-dessus, avec la différence que certaines

<sup>10</sup> Mesure effectuée par spirométrie.

<sup>11</sup> Mesure effectuée à l'aide d'un débitmètre de pointe.

<sup>12</sup> Les auteurs de la RBP (6) notaient qu'à l'époque la mesure du VEMS était peu accessible en soins primaires, mais qu'elle restait tout de même supérieure à la mesure du DEP seule, cette dernière pouvant être utile pour le suivi et l'adaptation du traitement à domicile.

<sup>13</sup> Par ailleurs, un des organismes professionnels consultés lors de l'élaboration de cette note de cadrage (voir Annexe 1 et Annexe 8) précise qu'un mauvais contrôle de la rhinite est un facteur de risque d'exacerbation d'asthme.

<sup>14</sup> Date de la précédente évaluation de la HAS de la mesure de la FeNO dans l'asthme (suivi inclus).

<sup>15</sup> Voir Annexe 5 pour plus de détails sur les provenances de ces RBP.

retiennent la mesure du DEP au même titre que la spirométrie (7-9). L'une précise également que le suivi chez les enfants doit inclure la surveillance de la croissance (9).

### 1.2.2. La technologie à évaluer : la mesure de la FeNO

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz biologique synthétisé en grande quantité lors d'une inflammation, aiguë ou chronique, des voies respiratoires. De par sa nature gazeuse, le NO ainsi produit se diffuse du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré et est alors présent dans l'air expiré. Ce qui est mesuré en pratique c'est la concentration ou fraction de NO (FeNO) dans un débit unique de gaz expiré. La technique de mesure est présentée en plus de détails dans l'Annexe 4.

Plus précisément, la mesure de la FeNO dans l'air expiré permet de détecter et de quantifier une inflammation éosinophilique, qui est la forme prépondérante (mais pas la seule) de l'inflammation dans l'asthme (voir 1.2.1). Une concentration élevée de NO n'est cependant pas spécifique de l'asthme mais peut aussi être présente en cas de bronchites aiguës virales ou bactériennes, pneumopathies infectieuses ou maladies systémiques auto-immunes avec une atteinte pulmonaire. Par ailleurs, il existe des facteurs diminuant la concentration de NO expiré, comme la fumée de cigarette (tabagisme actif et passif), la corticothérapie orale et inhalée<sup>16</sup>, les manœuvres respiratoires et la consommation de café (2). L'ensemble de ces paramètres est donc à prendre en compte lors de la réalisation et l'interprétation de la mesure de la FeNO.

### 1.2.3. Les indications potentielles de la mesure de la FeNO dans le suivi de l'asthme

Plusieurs possibilités d'utilisation de la mesure de la FeNO dans le cadre de la prise en charge et du suivi de l'asthme (en dehors du diagnostic) sont citées dans la littérature.

Selon le demandeur, l'analyse préliminaire de la littérature synthétique réalisée pour cette note de cadrage et les organismes professionnels consultés, l'indication présentant le plus de données est **l'ajustement du traitement de l'asthme**<sup>17</sup>. Autrement dit, en fonction de ses résultats, la mesure du NO serait utilisée pour maintenir, augmenter ou diminuer la charge thérapeutique. Cette utilisation concerne principalement la corticothérapie inhalée, mais peut s'appliquer aux autres traitements également, notamment les anticorps monoclonaux. Le demandeur, les RBP qui retiennent la mesure de la FeNO dans cette indication (voir Annexe 5) ainsi que les organismes professionnels consultés, suggèrent qu'elle y soit utilisée en **complément de la stratégie standard**. C'est donc dans cette indication que sera évaluée l'utilité clinique de la mesure de la FeNO.

À titre d'information, pour ce qui est des autres utilisations potentielles de la mesure de la FeNO dans la prise en charge et le suivi de l'asthme comme l'observance du traitement, les preuves disponibles semblent très limitées ou contradictoires. Par conséquent, cette indication ne sera pas intégrée dans la présente évaluation de la HAS. Quant à la prédiction de l'efficacité des corticoïdes inhalés ou la mise en place des anticorps monoclonaux, ces indications étant liées au phénotypage (et au bilan de l'asthme sévère pour la deuxième), elles seront abordées dans la note de cadrage relative au diagnostic de l'asthme.

<sup>16</sup> Utilisée dans le traitement de l'asthme (voir Annexe 2).

<sup>17</sup> En effet, toutes les RBP générales analysées pour cette note de cadrage traitent de cette indication. De plus, la recherche bibliographique a permis d'identifier six revues systématiques récentes avec ou sans méta-analyse des essais contrôlés randomisés chez les adultes et/ou les enfants. À noter que certaines de ces publications (provenant d'auteurs différents) incluent des études identiques, il se peut donc que toutes ne soient pas retenues pour la phase d'analyse critique de la littérature. À noter également que plusieurs signalent une hétérogénéité importante entre les études analysées.

## 1.3. Enjeux

### 1.3.1. Enjeux cliniques

Il s'agit d'un examen qui permet de détecter et de quantifier l'inflammation éosinophilique. Selon le demandeur, cette mesure de l'inflammation viendrait en complément de l'examen clinique et des explorations fonctionnelles respiratoires et permettrait de mieux ajuster le traitement de l'asthme sans pour autant détériorer le niveau de contrôle de la maladie.

Il s'agit d'une mesure non-invasive qui est, contrairement aux autres mesures d'inflammation non-invasives (recherche d'éosinophiles dans le sang ou l'expectoration induite), facile à réaliser et offrant la possibilité d'avoir des résultats immédiats.

Une évaluation qui aboutirait à une validation de cet examen, puis à sa prise en charge par l'Assurance maladie, renforcerait son accessibilité en France.

### 1.3.2. Enjeu financier et organisationnel

Le demandeur a estimé qu'en cas de remboursement le volume d'actes augmenterait de 5 000 à 300 000 actes par an, pour l'ensemble des deux indications revendiquées (c-à-d diagnostic et ajustement du traitement de l'asthme<sup>18</sup>), sans avoir distingué le volume pour chacune des deux indications. Compte tenu du volume potentiel, l'enjeu est aussi financier (coût) et organisationnel (capacité du système de santé à réaliser un tel volume) ; à noter cependant que la mesure de la FeNO est décrite comme réalisée dans le même environnement que les EFR.

## 1.4. Cibles

Les cibles de cette évaluation sont :

1. les patients traités pour leur asthme ;
2. les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de l'asthme ;
3. les décideurs d'aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH) et ceux en charge de l'organisation des soins (DGOS).

## 1.5. Objectifs

Conformément à la demande, aux résultats de l'analyse préliminaire de la littérature (voir notamment 1.2.3) et aux consultations réalisées (voir Annexe 7 et Annexe 8) :

- il est proposé d'étudier uniquement l'indication relative au suivi avec le plus de données, à savoir **l'ajustement des traitements de l'asthme** d'abord pour la corticothérapie inhalée (qui est le traitement le plus utilisé), puis, ensuite et de manière séparée pour les autres traitements (anticorps monoclonaux, *etc.*) ;
- seront exclus de l'évaluation le syndrome de chevauchement asthme-BPCO ainsi que l'asthme à toux chronique, car ce sont des maladies distinctes ou controversées ;
- l'objectif de l'évaluation sera d'évaluer **l'utilité clinique de l'ajout de la mesure de la FeNO** dans cette indication. Autrement dit, l'évaluation visera à déterminer si l'ajout de ce nouvel examen apporte des améliorations en matière de critères de jugements pertinents pour les patients ;

<sup>18</sup> Pour rappel, l'indication diagnostique fait objet d'une évaluation séparée.

- comme déjà précisé, l'efficacité de cette nouvelle stratégie sera comparée à la stratégie standard d'évaluation du contrôle de l'asthme, telle que définie par la RBP de la SPLF et de la SP2A de 2021 (5), ainsi que celle de la SPLF de 2015 (6) ;
- s'agissant d'un examen non-invasif, il n'y pas lieu d'évaluer sa sécurité ;
- par ailleurs, au vu des multiples facteurs pouvant influencer les résultats de la mesure (voir chapitre 1.2.2), l'évaluation visera à décrire également les **conditions** techniques pour permettre sa bonne **réalisation**.

## 1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Au vu des éléments présentés dans le chapitre précédent, il est proposé de structurer l'évaluation autour des questions suivantes :

Question 1 : quel est l'apport (valeur ajoutée) de la mesure de la FeNO, en complément de la stratégie standard (de l'évaluation du contrôle de l'asthme), pour l'ajustement de chacun des principaux traitements de l'asthme ?

Question 2 : quelles sont les conditions de réalisation de la mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement de l'asthme ?

Le **PICOTS** (Patients, Intervention, Comparateurs, *Outcomes* pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) résume les différents critères de sélection des études, comme suit :

**Tableau 1. Critères de sélection des études pour la question 1**

<b>Population cible</b>	Adultes et enfants traités pour leur asthme, indépendamment du niveau du contrôle de l'asthme, par type de traitement : corticoïdes inhalés, anticorps monoclonaux... En fonction des données disponibles, les résultats seront présentés par groupe d'âge (jeunes enfants (<5 ans), enfants de plus de cinq ans et adultes).
<b>Intervention</b>	Stratégie standard de l'évaluation du contrôle de l'asthme (voir ci-dessous) avec l'ajout de la mesure de la FeNO. En fonction des résultats de ces différents examens (stratégie standard avec mesure de la FeNO), la charge thérapeutique est maintenue, augmentée ou diminuée, selon un protocole défini a priori.
<b>Comparateurs</b>	Stratégie standard de l'évaluation du contrôle de l'asthme, telle que définie par la RBP de la SPLF et la SP2A (5) et la RBP de la SPLF de 2015 (6), à savoir l'interrogatoire et l'examen clinique avec les questionnaires et les EFR (y compris la mesure de réversibilité) (voir 1.2.1) La charge thérapeutique est maintenue, augmentée ou diminuée, selon un protocole défini a priori, uniquement en fonction des résultats des examens correspondant à la stratégie standard.

<b>Critères de jugement (Outcomes)</b>	Le taux d'exacerbations <sup>19</sup> d'asthme durant le suivi, le nombre de patients avec exacerbations, le score des symptômes <sup>20</sup> , la dose de corticoïdes, la dose de corticoïdes minimale efficace <sup>21</sup> , la qualité de vie <sup>22</sup> , le VEMS. Ces critères seront utilisés dans le cadre d'études comparatives de stratégies thérapeutiques (cf. infra).
<b>Temps</b>	À partir de trois mois <sup>23</sup>
<b>Schéma d'étude</b>	Essais contrôlés randomisés comparant la stratégie standard incluant la mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement versus stratégie standard sans la mesure de la FeNO.  Pour rappel (voir chapitre 1.2.1), le traitement de l'asthme doit être augmenté, diminué ou maintenu en fonction du contrôle de la maladie. L'efficacité des différentes stratégies de l'ajustement du traitement se traduit par une diminution des manifestations de l'asthme, ou par un allègement de la charge thérapeutique en maintenant un contrôle optimal ; cette efficacité est ainsi mesurée par les critères de jugement précités.  À noter qu'en l'absence de consensus définitif sur le seuil de classement des résultats il n'y aura pas d'inclusion ou d'exclusion de publications sur la base de ce paramètre.

**Tableau 2. Critères de sélection des études pour la question 2**

<b>Population cible</b>	La même que pour la question 1
<b>Intervention</b>	Mesure de la FeNO
<b>Conditions de réalisation à définir</b>	Conditions techniques optimales de la réalisation ; fréquence de la mesure ; environnement et équipement de réalisation requis ; qualification et formation de l'opérateur réalisant et interprétant la mesure
<b>Schéma d'étude</b>	De préférence, RBP ou standards techniques. À défaut : autre littérature décrivant les conditions de réalisation

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

<sup>19</sup> Exacerbations documentées à travers les critères de jugement suivants : utilisation de corticoïdes systémiques pendant au moins trois jours pour les adultes (un à deux jours pour les enfants), hospitalisations pour asthme, visites aux urgences, admissions aux soins intensifs, mortalité (toute cause et spécifique à l'asthme) (10, 11). Selon un des organismes professionnels consultés lors de la réalisation de cette note de cadrage (voir Annexe 8), l'utilisation de salbutamol pendant plus de 24h est aussi un élément caractéristique d'une exacerbation pour la population pédiatrique. Selon les travaux du NHLBI de 2011 (10), ce paramètre reste encore à être validé car le nombre de prises de salbutamol distinguant une exacerbation d'une perte de contrôle n'a pas encore été clairement défini.

<sup>20</sup> Mesurés par les questionnaires validés comme l'*Asthma Control Test* (ACT) et l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ). Pour information, le changement de score d'ACT de 3 ou plus est considéré comme cliniquement significatif ; pour le questionnaire ACQ c'est une variation de 0,5 points entre deux consultations qui est considérée comme significative (6).

<sup>21</sup> Un des organismes professionnels consultés (voir Annexe 8) a suggéré de déterminer la dose de corticoïdes minimale efficace (autrement dit de documenter combien de traitements de fond ont pu être diminués tout en conservant un bon contrôle de l'asthme).

<sup>22</sup> Mesurée par un des questionnaires suivants, développés par l'équipe d'Elisabeth Juniper : *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ(S)), *Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*, (AQLQ+12), *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), *Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ(S)).

<sup>23</sup> Il s'agit de la borne supérieure de l'intervalle de surveillance proposé par la RBP de la SPLF de 2015 (6) en cas de modification thérapeutique (voir Annexe 3).



## 2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel<sup>24</sup> qui consiste en :

1. une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique (voir Annexe 6). Pour la question 1, seront retenues en premier lieu les publications synthétiques actualisées et incluant des études correspondant au schéma présenté dans le tableau 1. En leur absence, et si les données identifiées le permettent, la HAS conduira des méta-analyses à partir des études sélectionnées sur les critères présentés dans le tableau 1 ;
2. une consultation des professionnels et des patients et usagers selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur<sup>25</sup> :
  - **la consultation *intuitu personae*** d'experts externes (professionnels de santé et patients / usagers) réunis au sein d'un groupe de travail comprenant environ quinze-vingt personnes (en présence ou à distance) en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature. Seront particulièrement discutés les résultats de l'analyse critique de la littérature et l'importance relative des différents critères de jugement et des tailles d'effet mesurées ;
  - **la consultation des organismes professionnels et associations des patients/d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme partie prenante afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport d'évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;
3. la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné en CRPPI et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

## 2.2. Composition qualitative des groupes

Les organismes professionnels (OP) et associations des patients/usagers seront sollicités à deux titres : 1) pour qu'ils indiquent des noms d'experts susceptibles de participer aux consultations *intuitu personae* (pour les OP) ou pour qu'ils transmettent l'appel à candidature pour le groupe de travail (pour les associations de patients/usagers) ; 2) pour qu'ils expriment leur point de vue à titre collectif lors de la consultation de parties prenantes.

Dans ce cadre, il est proposé de solliciter les organismes professionnels et associations des patients suivants :

**Tableau 3. Organismes professionnels et associations de patients à solliciter**

Spécialités	Organismes professionnels et associations représentant
Allergologie	Le Conseil National Professionnel d'Allergologie La Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie <sup>26</sup>
Pédiatrie	Le Conseil National Professionnel de Pédiatrie La Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie <sup>26</sup>
Pneumologie	La Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie La Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie <sup>26</sup>

<sup>24</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_methode\\_generale\\_actes\\_08\\_03\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf)

<sup>25</sup> Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

<sup>26</sup> Société savante non affiliée aux CNP et commune à ces trois spécialités (allergologie, pédiatrie, pneumologie).

Spécialités	Organismes professionnels et associations représentant
Médecine générale	Le Collège de la médecine générale
Soins infirmiers	Conseil National Professionnel Infirmier Conseil National Professionnel des Infirmier.e.s en Pratique Avancée
Association de patients et d'usagers	L'association asthme et allergies

### 2.3. Productions prévues

- Un rapport d'évaluation technologique.
- Un résumé INAHTA en anglais de ce rapport.
- Un document d'avis de la HAS à destination de l'UNCAM portant sur l'éventuelle inscription de la mesure à la CCAM.

## 3. Calendrier prévisionnel des productions

- Analyse de la littérature : février à mai 2022.
- Consultation *intuitu personae* d'experts externes au sein d'un groupe de travail : juin 2022.
- Consultation des parties prenantes : juillet 2022.
- Passage en CRPPI : septembre 2022.
- Passage en Collège et rédaction d'avis : octobre 2022.
- Publication : octobre 2022.

## Table des annexes

---

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	12
Annexe 2.	Stratégies thérapeutiques en France et à l'international	13
Annexe 3.	Fréquence des EFR dans le suivi de l'asthme selon les RBP françaises	16
Annexe 4.	Technique de mesure de la FeNO (12)	17
Annexe 5.	Présentation des principales recommandations analysées pour l'élaboration de cette note de cadrage	18
Annexe 6.	Stratégie de recherche bibliographique	21
Annexe 7.	Compte rendu de la réunion avec le demandeur	24
Annexe 8.	Réponses des parties prenantes	29

## Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

### Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

### Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

### Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (rapports d'évaluation technologique, revues systématiques, méta-analyses et recommandations de bonne pratique). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, deux consultations ont été réalisées : une réunion avec le demandeur (CNP-P), dont le compte rendu figure en Annexe 7, afin de clarifier certains aspects de la demande, puis une interrogation comme parties prenantes, des organismes professionnels concernés par le sujet (allergologues, généralistes, pédiatres et pneumologues), *via* un questionnaire dont les réponses sont présentées en Annexe 8.

### Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CRPPI puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

## Annexe 2. Stratégies thérapeutiques en France et à l'international

### International

Dans l'édition 2021 de ses recommandations (3), le groupe GINA distingue deux parcours thérapeutiques pour les adolescents (12 ans et plus) et les adultes.

**Tableau 4. Parcours 1, dit parcours « préféré » selon la RBP de la GINA de 2021**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
<b>Traitement de fond</b>	Association CSI-formatérol à faible dose au besoin		Association CSI-formatérol à faible dose	Association CSI-formatérol à dose modérée	Ajout de LAMA Demande d'analyse phénotypique ± traitement d'appoint (anti Ig-E, anti-IL5/5R, anti-IL4R) Considérer l'association CSI-formatérol à dose élevée
<b>Traitement de secours</b>	Association CSI-formatérol à faible dose au besoin				
<b>Autre option de traitement de secours</b>		CSI à faible dose à chaque administration d'un BDCA, ou prise quotidienne d'un LTRA ou ajout de HDM SLIT	CSI à dose modérée, ou ajout d'LTRA ou ajout de HDM SLIT	Ajout de LAMA ou LTRA ou HDM SLIT ou passer aux CSI à dose élevée	Ajout d'azithromycine (chez les adultes) ou LTRA ; ajout de CSO à faible dose, en tenant compte des effets indésirables

CSI=corticostéroïdes inhalés ; LAMA = long-acting muscarinic antagonist (bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action) ; BDCA= bêta-agoniste à courte durée d'action ; LTRA = leukotriene receptor antagonist (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) ; HDM SLIT = house dust mite sublingual immunotherapy (l'immunothérapie sublinguale aux acariens de la poussière) ; CSO = corticostéroïdes oraux.

**Tableau 5. Parcours 2, dit parcours « alternatif » selon la RBP de la GINA de 2021**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
<b>Traitement de fond</b>	Prise de CSI à chaque administration d'un BDCA	CSI à faible dose	Association de CSI-BDLA à faible dose	Association de CSI-BDLA à dose modérée ou élevée	Ajout de LAMA Demande d'analyse phénotypique ± traitement d'appoint (anti Ig-E, anti-IL5/5R, anti-IL4R) Considérer l'association CSI-BDLA à dose élevée
<b>Traitement de secours</b>	BDCA au besoin				
<b>Autre option de traitement de secours</b>	Identique au parcours 1				

CSI=corticostéroïdes inhalés ; BDCA= bêta-agoniste à courte durée d'action ; BDLA = bêta-2-agoniste à longue durée d'action ; LAMA = long-acting muscarinic antagonist (bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action).

La stratégie thérapeutique pour les enfants de 6 à 11 ans est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau 6. Stratégie thérapeutique pour les enfants de 6 à 11 ans selon la RBP de la GINA de 2021**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
<b>Traitement de fond</b>	Prise de CSI à faible dose à chaque administration d'un BDCA	CSI quotidiens à faible dose	Association de CSI-BDLA à faible dose ou CSI à dose modérée ou association CSI-formoterol à très faible dose pour MART	Association de CSI-BDLA à dose modérée ou association CSI-formoterol à faible dose pour MART. Demande d'avis d'expert.	Demande d'analyse phénotypique ± association CSI-BDLA à dose plus élevée ou traitement d'appoint (par ex. anti Ig-E)
<b>Autre option de traitement de fond</b>	Considérer CSI quotidiens à faible dose	LTRA quotidiens ou Prise de CSI à faible dose à chaque administration d'un BDCA	CSI à faible dose plus LTRA	Ajout de tiotropium ou ajout de LTRA	Ajout d'anti-IL5 ou ajout de CSO à faible dose, en tenant compte des effets indésirables
<b>Traitement de secours</b>	BDCA au besoin (ou association CSI-formoterol pour MART)				

CSI=corticostéroïdes inhalés ; BDCA= bêta-agoniste à courte durée d'action ; BDLA = bêta-2-agoniste à longue durée d'action ; MART = maintenance and reliever therapy ; LTRA = leukotriene receptor antagonist (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) ; CSO = corticostéroïdes oraux.

## France

La stratégie thérapeutique pour les patients adultes proposée par la SPLF et la SP2A dans leur recommandation conjointe de 2021 (5) est présentée dans le tableau ci-dessous. Elle tient compte des spécificités des AMM en France.

**Tableau 7. Stratégie thérapeutique pour les adultes selon la RBP de la SPLF et la SP2A de 2021**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
<b>Traitement de fond</b>		CSI à faible dose ou CSI-formoterol au besoin	Association de CSI à faible dose et BDLA	Association de CSI à dose modérée et BDLA	CSI à dose forte et BDLA Si non-contrôlé ajout de tiotropium Ajout de biothérapie (anti Ig-E, anti-IL5/5R, anti-IL4R) ou thermoplastie
<b>Traitements de secours</b>	BDCA au besoin				
	CSI-formoterol au besoin*				
<b>Autres traitements de fond</b>	CSI à faible dose	LTRA	CSI à dose modérée Association de CSI à faible dose et LTRA**	CSI à dose forte Association de CSI à dose forte et LTRA** Association de CSI à dose forte	CSO à faible dose

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
			Association de CSI à faible dose et théophylline***	et théophylline***	
<b>Traitements de secours</b>	BDCA au besoin				
			Ajout ITA si allergie aux acariens		

CSI=corticostéroïdes inhalés ; BDLA = bêta-2-agoniste à longue durée d'action ; BDCA= bêta-agoniste à courte durée d'action ; LTRA = leukotriene receptor antagonist (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) ; CSO = corticostéroïdes oraux ; ITA = immunothérapie allergénique.

\* en pallier 3, 4 ou 5, associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol

\*\* nécessite d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide

\*\*\* si pas d'accès aux autres thérapeutiques.

### Annexe 3. Fréquence des EFR dans le suivi de l'asthme selon les RBP françaises

La RBP de la SPLF de 2015 (6) propose différentes fréquences de réalisation d'EFR en fonction du niveau de contrôle de l'asthme et/ou du traitement actuel, présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8. Fréquence des EFR selon la RBP de la SPLF de 2015**

	Asthmatique contrôlé. CSI à dose moyenne ou faible	Asthmatique contrôlé. CSI à forte dose	Asthmatique non-contrôlé	Asthmatique sévère	Après chaque modification thérapeutique
<b>Fréquence d'EFR proposée</b>	Une à deux fois par an	Tous les trois à six mois	Tous les trois mois jusqu'à l'obtention d'un contrôle acceptable, ou si possible optimal	Tous les trois mois	Dans un délai compris entre un et trois mois

La RBP de la SPLF et de la SP2A de 2021 (5) précise par ailleurs qu'une EFR est recommandée dans un délai de quatre à six semaines après une exacerbation.

Cette RBP indique également que l'efficacité des anticorps monoclonaux doit être évaluée, en fonction des anticorps, quatre ou six mois après leur instauration.



## Annexe 4. Technique de mesure de la FeNO (12)

Il y a deux méthodes principales pour réaliser la mesure de la FeNO : la mesure directe (*online*) où le flux d'air expiré du sujet est analysé en temps réel dans un circuit fermé et la mesure indirecte (*offline*) où le volume d'air expiré du sujet est conservé dans un sac pour une analyse ultérieure. Le fonctionnement des appareils de mesure se base sur la chimiluminescence ou l'électrochimie.

Les principes d'échantillonnage de l'air expiré sont identiques pour les deux méthodes de mesure évoquées ci-dessus. Le patient doit se mettre en position confortable. Il est branché avec l'analyseur par un embout buccal. La mesure peut commencer par une inspiration maximale jusqu'au volume pulmonaire total mais cette manœuvre n'est pas obligatoire si le patient présente des limitations de respirations. Il expire ensuite immédiatement, sans tenant en apnée, pendant environ dix secondes. Le débit expiratoire doit être strictement maintenu au niveau fixe, car la concentration du NO expiré est variable en fonction du débit expiratoire. Ce débit est standardisé depuis 2005 à 50 ml/s et les analyseurs commercialisés utilisent cette valeur. Par ailleurs, pour éviter une contamination avec le NO nasal, le patient doit expirer contre une résistance de 5-20 cm H<sub>2</sub>O, assurant ainsi une fermeture de voile de palais mou séparant la trachée et la cavité nasale.

Le résultat du NO expiré est exprimé en parties par milliard ou *part per billion* (ppb) en anglais. Il s'agit du rapport du volume du NO par volume total de l'air expiré.

## Annexe 5. Présentation des principales recommandations analysées pour l'élaboration de cette note de cadrage

Au total, huit recommandations ont été analysées pour l'élaboration de cette note de cadrage. Sept sont des recommandations générales sur l'asthme, dont six traitent à la fois du diagnostic et de la prise en charge de la maladie (3, 5, 7-9, 13) et l'une est spécifique à la prise en charge uniquement (6). Enfin, une RBP traite spécifiquement de l'utilisation de la mesure de la FeNO pour guider le traitement de l'asthme (14).

**Tableau 9. Principales recommandations analysées**

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité et population couverte	Organisme	Pays, année de parution
Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A) (5)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. P : <b>adultes</b> <sup>27</sup>	Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A)	France, 2021
<i>Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma</i> (14)	Utilisation de la mesure de la FeNO pour guider le traitement de l'asthme. P : adultes et enfants de <b>4 ans et plus</b>	<i>American Thoracic Society</i> (ATS)	Etats-Unis, 2021
<i>Global strategy for asthma management and prevention</i> Rapport principal (3) ; Annexe en ligne (15)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. P : tous les âges	<i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA)	International, 2021
<i>Diagnosis and management of asthma in pre-schoolers, children and adults</i> (7)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. Asthme sévère exclu. P : adultes et enfants de plus de 1 an	<i>Canadian Thoracic Society</i> (CTS)	Canada, 2021
<i>2020 Focused updates to the Asthma Management Guidelines</i> (13)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. P : adultes et enfants de <b>5 ans et plus</b>	<i>National Heart, Lung and Blood institute</i> (NHLBI)	Etats-Unis, 2020

N.B. Il s'agit de la mise à jour de certains chapitres de la RBP précédente du NHLBI (*Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*) datant de 2007 (16). La version de 2007 reste donc en vigueur pour les questions non couvertes par la mise à jour de 2020. Par conséquent, les deux références peuvent être citées, en fonction de la question traitée.

<i>British guideline on the management of asthma</i> (9)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. P : tous les âges	<i>British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (BTS-SIGN)	Royaume-Uni <sup>28</sup> , 2019
--	---	--	----------------------------------

<sup>27</sup> Il est à noter que, bien que selon son titre, la RBP de la SPLF et de la SP2A de 2021 (5) semble couvrir uniquement la population adulte, on retrouve dans son argumentaire des énoncés portant sur la population pédiatrique également.

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité et population couverte	Organisme	Pays, année de parution
<i>Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management</i> (8)	Diagnostic et prise en charge de l'asthme. Asthme sévère exclu. P : tous les âges	NICE	Angleterre <sup>28</sup> , 2017 (mis à jour en 2021)
Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (6)	<b>Prise en charge de l'asthme seule</b> P : adultes et enfants de <b>12 ans et plus</b>	Société de pneumologie de langue française (SPLF)	France, 2015

## Mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement de l'asthme selon les RBP

Pour rappel (voir Annexe 1), cette synthèse est issue d'une analyse préliminaire de la littérature et ne se substitue pas à une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique qui sera réalisée dans le cadre du travail de l'évaluation.

Sur les huit RBP analysées pour l'élaboration de cette note de cadrage, seules deux, en l'occurrence nord-américaines : celle du NHLBI (13) et celle de l'ATS (14), retiennent la mesure de la FeNO pour une utilisation en routine pour l'ajustement du traitement de l'asthme. À noter que, selon les auteurs de ces deux RBP, il s'agit de recommandations conditionnelles et associées à un faible niveau de preuve.

Les deux RBP suggèrent ainsi l'utilisation de la mesure de la FeNO **en complément de la stratégie standard**. La RBP du NHLBI (13) précise davantage que la mesure est à utiliser chez les patients âgés de cinq ans et plus, souffrant d'asthme allergique persistant, et pour lesquelles il « existe une incertitude quant au choix, à la surveillance ou à l'ajustement du traitement anti-inflammatoire » après les autres examens (à savoir l'interrogatoire, l'examen clinique et la spirométrie), dans le cadre d'une stratégie comprenant des évaluations fréquentes (tous les deux à trois mois). Enfin, les deux RBP (13, 14) précisent que les seuils de la FeNO permettant l'ajustement du traitement n'ont pu être établis. En ce qui concerne les six autres RBP :

- la RBP française de 2021(5) ne se prononce pas explicitement sur l'utilisation de la mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement en routine, mais mentionne uniquement une étude chez les femmes enceintes qui suggère son utilisation dans cette indication pour cette population particulière ;
- la RBP française de 2015<sup>29</sup> (6) ainsi que les quatre autres RBP internationales (3, 7-9) indiquent que la mesure de la FeNO ne peut encore être recommandée pour l'ajustement du traitement en routine. Certaines précisent que son utilisation devrait/pourrait être réservée à des centres spécialisés (pour asthme difficile) (6, 9) ou à considérer comme une option chez les patients qui présentent des symptômes malgré l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (8).

<sup>28</sup> Il y a donc actuellement deux RBP en vigueur au Royaume-Uni. Leurs champs se chevauchent, et certaines préconisations divergent. Pour cette raison, les auteurs de ces deux RBP (8, 9) sont en train de travailler sur une mise à jour conjointe afin de développer une RBP unique pour le futur. Sa publication est prévue fin 2023 (17).

<sup>29</sup> Pour rappel, compte tenu de leur complémentarité, les deux versions de RBP françaises publiées depuis 2015 (5, 6) ont été retenues pour l'élaboration de cette note de cadrage

Pour information, l'inflammation bronchique peut être appréciée directement (par des techniques comme la bronchoscopie avec lavage et biopsie, qui, cependant, de par son aspect invasif, reste réservée au domaine de la recherche (18)) ou indirectement, par des techniques comme la mesure de la FeNO ou la recherche des éosinophiles dans le sang ou dans l'expectoration induite. En ce qui concerne la recherche des éosinophiles, la RBP française de 2015 (6) précise que la recherche dans l'expectoration induite nécessite un « laboratoire expert », et que ses résultats sont obtenus en différé, ce qui réserve cette technique par conséquent aux asthmes sévères, notamment avec exacerbations fréquentes. Sa version de 2021 (5) précise que le dosage des éosinophiles dans le sang est à réserver au bilan des patients asthmatiques sévères afin de phénotyper l'asthme. Les RBP internationales rejoignent les RBP françaises en ne recommandant pas la recherche des éosinophiles (dans le sang ou dans l'expectoration induite) pour une réalisation en routine. Trois d'entre elles (3, 7, 9) précisent, comme la RBP de la SPLF de 2015 (6), que la recherche des éosinophiles dans l'expectoration induite est à considérer chez/réservée aux adultes souffrant d'asthme sévère (mais aussi modéré pour deux d'entre elles (3, 7)) qui sont pris en charge dans des centres spécialisés dans cette technique.

## Annexe 6. Stratégie de recherche bibliographique

### Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes vont être interrogées : les bases de données *Medline* et *Embase* ; la *Cochrane Library*. La recherche sera limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle portera sur la période de janvier 2015<sup>30</sup> à ce jour.

La stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase* est détaillée dans le tableau ci-dessous. Le tableau présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation et 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.

**Tableau 10. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase**

Sujets	Termes utilisés	Période
<b>Asthme - suivi</b>		Janvier 2015 – présent
Étape 1	asthma/de OR asthma/ti	
ET		
Étape 2	(nitric oxide AND (biomarkers OR biological marker OR breath tests OR breath analysis OR exhalation))/de OR fractional exhaled nitric oxide/de OR (exhaled PRE nitric PRE oxide OR exhaled PRE NO OR FENO OR nasal PRE nitric PRE oxide OR nasal PRE NO)/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	
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	
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	
OU		
Étape 6	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR (clinical trial OR comparative study)/de OR comparative study/pt	
OU		

<sup>30</sup> Date de fin de recherche bibliographique de la précédente évaluation de la HAS de la mesure de la FeNO pour le suivi l'asthme.

Sujets	Termes utilisés	Période
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	

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

## Sites internet

Sont 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 vont être 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 : *asthma*.

### La liste des sites à consulter est présentée ci-dessous :

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Haute Autorité de Santé – HAS
- Ministère en charge de la santé
- 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 & d'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
- Global Initiative for Asthma – GINA
- 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 Asthma Council Australia
- 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
- Primary Care Respiratory Society - PCRS
- 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

## Annexe 7. Compte rendu de la réunion avec le demandeur

### COMPTE RENDU

---

**Type de réunion** : réunion avec le demandeur

**Titre** : Mesure du NO expiré

**Date** : 18 Novembre 2019

**Participants** : Pr Anh Tuan Dinh-Xuan (représentant du demandeur (CNP-P)), Hôpital Cochin, Paris ; Dr Denis-Jean David, adjoint au chef de service, SEAP ; Dr Irena Guzina, chef de projet, SEAP.

---

L'objectif de la réunion était de clarifier les éléments de la demande d'évaluation de la Mesure du NO dans l'air expiré collecté à la bouche et dans les cavités nasales (appelé Mesure du NO expiré par la suite), émanant du Conseil National Professionnel de Pneumologie (CNP-P).

La demande du CNP-P porte sur deux pathologies : l'asthme et la dyskinésie ciliaire primitive. La réunion a par conséquent été structurée comme suit : échanges généraux sur la mesure du NO expiré, puis échanges spécifiques aux deux pathologies (asthme, dyskinésie ciliaire primitive<sup>31</sup>).

#### - Mesure du NO expiré – aspects généraux

Le NO expiré peut être d'origine nasale, bronchique ou alvéolaire, et peut ainsi être mesuré soit dans l'air expiré par le nez (pour le NO nasal), soit dans l'air expiré par la bouche (pour le NO bronchique et alvéolaire).

Lors de la mesure, il est important de séparer l'origine naso-sinusienne de l'origine pulmonaire du NO, pour éviter des résultats erronés. Ainsi, d'un côté, lors de la mesure buccale, il faudrait éviter une contamination nasale (qui augmenterait faussement les résultats) ; de l'autre côté, lors de la mesure nasale, il faut éviter une déperdition par rétrodiffusion du gaz dans les voies aériennes (diminuant ainsi faussement les résultats).

Par ailleurs, la synthèse du NO (bronchique ou nasal) peut être perturbée par des facteurs environnementaux, comme la pollution ou des infections provoquées par certains virus. De même, la consommation de tabac diminue la synthèse du NO en inhibant les NO synthases (enzymes responsables de la synthèse du NO), et peut donc fausser les résultats de la mesure du NO (quel qu'en soit l'endroit où est effectuée cette mesure). Tous ces facteurs sont à prendre en compte lors des mesures, et peuvent conduire à reporter la réalisation du test, afin d'éviter des résultats erronés.

Les appareils mesurent soit le NO bronchique uniquement, soit peuvent mesurer les deux (le NO bronchique et le NO nasal). En revanche, il n'y a pas d'appareils sur le marché mesurant uniquement le NO nasal. Il est à noter que certaines équipes universitaires disposent d'appareils à chimiluminescence (*cf. infra*) destinés à la recherche, ayant la capacité de mesurer également le NO alvéolaire en utilisant la technique dite « de débits multiples) dans le but de détecter l'inflammation du poumon profond

---

<sup>31</sup> La partie du compte rendu relative à la DCP a été présentée dans l'évaluation correspondante, et ne sera pas reproduite dans la présente note.



pouvant survenir dans le cadre des alvéolites allergiques et/ou auto-immunitaires. Ces indications ne font pas l'objet de la présente demande.

La détection du NO dans les appareils existants se base sur les principes de chimioluminescence ou d'électrochimie. Il est à noter que les machines utilisant la détection par chimioluminescence (cf supra) sont assez coûteuses, et sont par conséquent réservées à des centres hospitalo-universitaires. En dehors de ces centres, la majorité des appareils de routine utilisent le principe de l'électrochimie et mesurent le NO expiré à un débit unique (de 50 mL/s) selon les recommandations internationales.

La mesure du NO expiré est une mesure non invasive, rapide et simple à réaliser consistant à demander aux patients d'expirer contre une résistance externe (incluse dans l'appareil de mesure) pendant au moins 6 s à un débit expiratoire constant de 50 mL/s. Cette mesure peut donc être réalisée en consultation (hospitalière ou en ville), dans les salles d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire. La mesure même peut être effectuée par le médecin ou le personnel paramédical ; l'interprétation des résultats est quant à elle faite par le médecin.

### - Mesure du NO expiré dans l'asthme

Le NO est un marqueur de l'inflammation allergique éosinophilique. Sa synthèse est par conséquent élevée dans l'asthme d'origine allergique éosinophilique (correspondant à environ 90 % de cas de l'asthme)<sup>32</sup>.

Une étude a montré que, chez des personnes soumises à des allergènes, on détecte une augmentation de synthèse du NO avant même que les symptômes apparaissent. La mesure du NO permet non seulement de détecter une inflammation de manière précoce, mais aussi de quantifier le degré de l'inflammation. Deux seuils sont constatés dans la cinétique du NO : un premier au-dessus duquel on note, dans 90 % de cas, une apparition de symptômes de l'asthme (spasmes, crises) et un second, plus élevé, au-dessus duquel apparaissent les exacerbations.

Selon le demandeur, cette mesure trouve par conséquent sa place dans l'asthme dans deux indications principales :

1. le diagnostic de l'asthme ;
2. le suivi du traitement par corticoïdes inhalés et du contrôle de l'asthme.

À noter que, dans l'asthme, la mesure porte sur le NO bronchique<sup>33</sup> et qu'elle est effectuée en ventilation courante<sup>34</sup> et à débit expiratoire constant (50 ml/s). Par ailleurs, comme précisé dans la section relative aux aspects généraux de la mesure du NO expiré (ci-dessus), les facteurs confondants à prendre en compte pour une bonne réalisation du test sont le tabagisme, la pollution et une inflammation liée à des infections (récentes ou en cours) des voies respiratoires d'origine virale et/ou bactérienne.

- Diagnostic

Il convient tout d'abord de rappeler que la démarche diagnostique actuelle de l'asthme reste assez complexe, avec des risques de résultats faux positifs ou négatifs.

---

<sup>32</sup> Bien qu'une inflammation et une augmentation des éosinophiles soient corrélés dans la majorité des cas, il est à noter qu'il peut y avoir aussi des cas d'inflammation qui ne sont pas suivis d'une augmentation d'éosinophiles, ainsi que des cas d'augmentation d'éosinophiles qui ne sont pas dus à une inflammation.

<sup>33</sup> Il faut par conséquent éviter la contamination avec le NO nasal, cf. la section relative aux aspects généraux de la mesure du NO expiré (ci-dessus).

<sup>34</sup> Contrairement à la DCP, où il y a deux manières d'effectuer la mesure (du NO nasal en l'occurrence) ; cf. le rapport d'évaluation relatif à la DCP.

La mesure du NO ne doit pas être utilisée seule pour poser le diagnostic de l'asthme, mais comme un examen complémentaire aux examens diagnostiques habituels qui incluent l'examen clinique et les tests d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

Cette mesure complémentaire permet surtout d'affirmer la présence d'une inflammation éosinophilique débutante (faisant discuter l'intérêt des mesures préventives) ou persistante (pouvant éviter l'arrêt ou la décroissance prématurée des traitements anti-inflammatoires).

Sa place exacte dans la stratégie diagnostique par rapports aux examens standards ne semble pas définie de manière consensuelle.

Le CNP-P précise que, selon les experts français, elle présente un intérêt principalement chez des patients avec des symptômes cliniques non spécifiques et les tests d'EFR normaux. Avant l'introduction de la mesure du NO, c'était surtout le test de provocation d'une hyperréactivité bronchique par la métacholine qui était proposé à ces patients. Ce dernier est cependant difficilement réalisable en consultation en routine, contrairement à la mesure du NO. Dans la démarche diagnostique, la mesure du NO pourrait donc être proposée aux patients à la place du test de provocation à la métacholine. Ce dernier pourrait être proposé ensuite, chez des patients avec une mesure du NO « normale », mais chez qui la suspicion de l'asthme persiste.

Par ailleurs, il existe deux autres examens permettant de diagnostiquer l'inflammation éosinophilique : la mesure de l'éosinophilie sanguine et la quantification des polynucléaires éosinophiles dans l'expectoration induite<sup>35</sup>. Cependant, ces deux examens ne semblent pas beaucoup utilisés dans la pratique courante pour le diagnostic, l'expectoration induite étant un examen long et relativement inconfortable pour le malade, et la NFS (donnant l'éosinophilie sanguine) étant à la fois légèrement moins spécifique et sensible que le NO expiré et nécessitant surtout un délai beaucoup plus long pour le rendu des résultats.

Selon les recommandations de l'American Thoracic Society de 2011, une mesure du NO supérieure à 50 ppb chez l'adulte, et 35 ppb chez l'enfant, est considérée comme une valeur élevée, et est donc fort suggestive de l'asthme. Les valeurs inférieures à 25 ppb chez l'adulte, et 20 ppb chez l'enfant, sont considérées comme des valeurs basses, et se traduisent comme une faible probabilité que le patient soit atteint de l'asthme. Si le résultat se trouve entre ces deux valeurs, il conviendrait de répéter la mesure et de tenir compte de la variation observée. Ainsi, une augmentation ou une diminution de 10 ppb (ou de 20 %) se traduirait respectivement par une aggravation ou une amélioration de l'inflammation.

Il est à noter cependant que, bien que les seuils cités ci-dessus soient repris par plusieurs publications, on retrouve également d'autres seuils dans la littérature synthétique. A titre d'exemple, les dernières recommandations émises par le NICE retiennent le seuil de 40 ppb pour les valeurs élevées du NO.

Enfin, la société européenne de pneumologie est en train de travailler sur la précision des différentes valeurs seuil théoriques en fonction des caractéristiques des patients (âge, taille, sexe, ethnie...).

En ce qui concerne la suite de la prise en charge, un patient avec des symptômes de l'asthme et une mesure du NO bronchique « positive » se verrait instaurer un traitement (par corticoïdes inhalés) pour contrôler l'asthme. A noter que, chez des patients avec des symptômes assez caractéristiques de l'asthme, la mesure du NO n'est pas nécessaire au titre de diagnostic. Elle peut être effectuée afin de

---

<sup>35</sup> Ce dernier est un examen assez difficile à réaliser, long, éprouvant pour le patient, qui peut conduire à une crise d'asthme et qui n'est pas toujours concluant.

connaître le degré de l'inflammation avant l'instauration du traitement, pour ensuite en permettre un meilleur suivi.

En revanche, une mesure du NO bronchique « négative » ne permet pas d'exclure formellement la maladie<sup>36</sup>, et il convient d'effectuer d'autres tests (par exemple le test à la métacholine) ou de continuer à surveiller les patients.

### Principaux éléments de l'évaluation

Il en résulte que, pour l'indication diagnostique :

- l'évaluation devrait comparer les performances d'une démarche diagnostique associant la mesure du NO aux tests standards par rapport à la démarche standard seule (c'est-à-dire sans mesure du NO) ;
- par ailleurs, les performances diagnostiques de la mesure du NO pourraient être comparées aux performances du test de provocation à la métacholine ;
- en revanche, les deux tests éosinophiliques (numération dans le sang et dans les expectorations) n'étant pas utilisés en pratique courante, ces deux tests ne devraient pas être retenus comme comparateurs pour cette évaluation.

La population cible sont les adultes et les enfants de plus de cinq ans chez qui on suspecte de l'asthme<sup>37</sup>.

Les valeurs seuil majoritairement utilisées sont celles provenant des recommandations de l'American Thoracic Society de 2011.

- Suivi du traitement par corticoïdes inhalés et du contrôle de la maladie

La mesure du NO peut être utilisée pour le suivi de tous les patients avec un asthme allergique.

Le suivi standard se compose d'un examen clinique (incluant le questionnaire de contrôle de l'asthme) et des tests d'EFR. Comme pour le diagnostic, la mesure du NO est à effectuer en complément de ce suivi standard. Il n'y a pas d'autres examens qui seraient proposés en complément du suivi standard.

Selon le demandeur, la mesure du NO permet de mieux prédire la survenue de crises ou d'exacerbations, et à les prévenir en augmentant les doses de corticoïdes inhalés. Par ailleurs, elle permet de diminuer les doses de corticoïdes chez des patients chez qui on constate une amélioration de l'inflammation, et donc un bon contrôle de la maladie. Enfin, elle conduit à maintenir les doses de corticoïdes chez les patients chez qui la mesure du NO reste élevée malgré la disparition de symptômes.

Il peut être considéré qu'une augmentation ou une diminution de 10 ppb (ou de 20 %) se traduirait respectivement par une aggravation ou une amélioration de l'inflammation.

### Principaux éléments de l'évaluation

Il en résulte que, pour cette deuxième indication :

- la population cible sont tous les patients atteints d'un asthme allergique ;
- l'évaluation devrait comparer les résultats d'un suivi combinant le suivi standard et la mesure du NO aux résultats d'un suivi standard seul (c'est-à-dire sans la mesure du NO).

<sup>36</sup> Toutes les formes de l'asthme n'étant pas associées à une inflammation.

<sup>37</sup> L'examen nécessitant une coopération et compréhension de la part du patient, il est difficilement réalisable chez les enfants de moins de cinq ans.

Pour le classement des résultats, il faut observer une différence de 10 ppb, ou de 20 % de la valeur initiale).

A noter que la mesure du NO est actuellement indiquée dans une troisième situation dans l'asthme : celle qui consiste à guider la mise en place de certains nouveaux médicaments biologiques dans l'asthme sévère (par exemple, l'anticorps monoclonal dupilumab). Son AMM précise que le « Dupilumab est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme ». Par conséquent, cette utilisation ne sera pas réévaluée dans le présent travail effectué par le SEAP.

## Annexe 8. Réponses des parties prenantes

Cinq organismes professionnels (OP) ont été sollicités comme parties prenantes professionnelles durant ce cadrage. Les quatre OP suivants ont répondu à la consultation :

- le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNP pédiatrie) ;
- la Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie (CNP-P) ;
- la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A) ;
- le Conseil National Professionnel d'Allergologie (CNPA).

Le Collège de la médecine générale n'a pas envoyé de réponse.

En pratique, une note de cadrage provisoire et un questionnaire ont été adressés au président de chacun de ces OP. Les réponses à chaque question sont reproduites ci-dessous.

En résumé, les quatre OP ont exprimé leurs accords avec la note de cadrage provisoire concernant les questions d'évaluation et les PICOTS. Quelques commentaires portaient sur des précisions concernant le contexte, les critères de jugement et l'utilisation de la mesure de la FeNO dans la mise en place ou le suivi des biothérapies (en rappelant la littérature limitée pour certaines d'entre elles) : les ajouts demandés ont été pris en compte<sup>38</sup>. Deux OP ont souligné l'importance d'axer l'évaluation sur l'utilisation de la mesure de la FeNO en complément de la stratégie standard (situation principale identifiée), et non toute seule. Les OP n'ont pas eu de remarques concernant les enjeux et les modalités d'évaluation. Trois RBP supplémentaires ont été signalées, deux<sup>39</sup> ont été prises en compte pour la version finale de cette note de cadrage.

---

<sup>38</sup> Le suivi des biothérapies (anticorps monoclonaux) relève du cadre de cette évaluation et y a été rajouté. En revanche, leur mise en place étant liée au phénotypage et au bilan de l'asthme sévère, cette utilisation sera abordée dans le cadre de l'évaluation relative au diagnostic de l'asthme.

<sup>39</sup> Les deux RBP traitent du sujet de cette évaluation (ajustement du traitement de l'asthme) et ont paru concomitamment à la finalisation de la première version de la note de cadrage. La troisième RBP porte uniquement sur l'indication diagnostique et a été par ailleurs identifiée par la recherche bibliographique réalisée pour la rédaction de la note de cadrage correspondante.

**RECUEIL DU POINT DE VUE À TITRE COLLECTIF DES ORGANISMES PROFESSIONNELS  
INTERROGES COMME PARTIES PRENANTES  
SUR LA NOTE DE CADRAGE RELATIVE AU SUJET**

**« Mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement de l'asthme »**

**Décembre 2021**

La Haute Autorité de santé (HAS) a débuté l'évaluation de la mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement de l'asthme<sup>40</sup> et élabore actuellement la note de cadrage de cette évaluation, c'est-à-dire le document contenant principalement le périmètre et la méthode de l'évaluation à venir.

Dans ce cadre, la HAS souhaite recueillir le point de vue des organismes professionnels qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, sur cette note.

A cet effet, nous vous adressons la note de cadrage provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non le point de vue individuel de l'un de ses membres. Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme. Dans ce cas, nous vous remercions également de bien vouloir nous indiquer expressément les noms et coordonnées des personnes qui auront répondu.

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 que vous jugerez utile d'ajouter à la note de cadrage.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale de la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant le 13 janvier 2022 ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)).

Dans l'attente d'enrichir ce travail 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).

---

<sup>40</sup> L'évaluation de la mesure de la FeNO pour le diagnostic de l'asthme sera réalisée séparément et fera objet d'une autre note de cadrage.

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION À MENER

<b>C1</b>	<b>Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter un commentaire au contexte associé à l'évaluation à mener ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Le CNP estime utile cette évaluation sur l'apport du FeNo dans le suivi des asthmes sévères chez les enfants en âge de réaliser des EFR.
<b>CNP-P</b>	Pas de réponse.
<b>SP2A</b>	<p>L'asthme et sa prise en charge sont succinctement, mais précisément décrits dans les éléments de contexte.</p> <p>L'évaluation de la FeNO est désormais très fréquente dans les centres de pneumologie pédiatrique. Après de nombreuses années d'utilisation les indications pratiques et quotidiennes sont, comme évoqué dans le document, encore mal intégrés dans les recommandations et sont une source d'examen non financés pour les équipes qui la pratique.</p>
<b>CNPA</b>	<p>Il nous semble nécessaire d'inclure une évaluation et une recherche systématique d'une rhinite associée à l'asthme. En effet un mauvais contrôle de la rhinite est un facteur de risque d'exacerbation d'asthme.</p> <p>Il nous semble important également de pouvoir préciser l'impact des facteurs pouvant diminuer la Fe NO (tabac, corticothérapie orale et inhalée, manœuvres respiratoires, consommation de café).</p>
<b>C2</b>	<p>La revue préliminaire de la littérature a permis d'identifier une recommandation de bonne pratique (RBP) française de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) datant de 2015 sur la prise en charge (en dehors du diagnostic) et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents de 12 ans et plus<sup>41</sup>. Elle apporte, entre autres, des préconisations concernant l'évaluation du contrôle de l'asthme (présentées dans le chapitre 1.2.1 de la note de cadrage).</p> <p><b>Selon votre organisme professionnel, cette RBP est-elle toujours celle en vigueur pour la pratique française consacrée à l'évaluation du contrôle chez les patients asthmatiques ?</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Oui. L'évaluation d'un asthme doit inclure des EFR. Le FeNO est une aide intéressante dans la prise en charge en complément des arguments sur le contrôle.
<b>CNP-P</b>	<p>Il existe une mise à jour toute récente des recommandations de la SPLF dans la Revue des maladies respiratoires : Volume 38, Issue 10, December 2021, Pages 1048-1083, Raheison-Smejen et collaborateurs.</p> <p>De même récemment des recommandations européennes pour l'enfant : Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. Eur Respir J 2021; 58: 2004173 [DOI: 10.1183/13993003.04173-2020].</p>
<b>SP2A</b>	Il s'agit des dernières recommandations établies en France, toutefois il a été établi des recommandations plus récentes par d'autres sociétés. La dernière en date est celle de l'American Thoracic Society publiée en septembre 2021.

<sup>41</sup> Société de pneumologie de langue française, Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, et al. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

À noter que des recommandations sur la prise en charge de l'asthme de l'adolescent et de l'enfant sont en cours d'élaboration par la SPLF et la SP2A.

<b>CNPA</b>	Oui avec la mise à jour Gina 2021 ( Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <a href="http://www.ginasthma.org">www.ginasthma.org</a> ).
<b>C3</b>	<p>La revue préliminaire de la littérature a fait état d'existences de plusieurs définitions d'exacerbations dans l'asthme. La HAS se propose de choisir comme référence pour l'évaluation à mener, les travaux de l'ATS/ERS de 2009<sup>42</sup> et du NHLBI de 2011<sup>43</sup>, selon lesquels une exacerbation peut être documentée via les critères de jugement suivants : l'utilisation de corticoïdes systématiques pendant au moins trois jours pour les adultes (un à deux jours pour les enfants) ; hospitalisations pour asthme ; visites aux urgences ; admissions aux soins intensifs ; mortalité (toute cause et spécifique à l'asthme).</p> <p><b>Selon votre organisme professionnel, ces critères de jugement sont-ils conformes à la pratique française pour documenter une exacerbation ?</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Oui.
<b>CNP-P</b>	Oui (il s'agit de corticoïdes oraux (faute de frappe à systématiques pour systémiques ?).
<b>SP2A</b>	Il s'agit d'un critère de jugement qui peut être utilisé et qui répond à des pratiques quotidiennes en France. Une exacerbation chez les enfants est néanmoins caractérisée par l'utilisation de salbutamol pendant plus de 24h. Une exacerbation sévère quant à elle nécessite de plus la nécessité d'adjonction de CSO pendant au moins 3 jours.
<b>CNPA</b>	Oui.
<b>C4</b>	<p>Le demandeur a estimé qu'en cas de remboursement le volume de mesures de la FeNO effectuées augmenterait de 5 000 à 300 000 mesures par an et France entière (pour les deux indications revendiquées (c'est-à-dire diagnostic<sup>1</sup> et ajustement du traitement).</p> <p><b>Votre organisme professionnel dispose-t-il d'informations actualisées à ce sujet ?</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Pas d'élément objectif pour répondre à ce jour.
<b>CNP-P</b>	Non, vos estimations semblent cohérentes.
<b>SP2A</b>	<p>Non, il n'existe pas de statistiques établies par notre société savante. Ces chiffres semblent réalistes sur les 300 000 mesures annuelles, mais probablement sous-estimées concernant les 5 000 réalisations actuelles.</p> <p>Par ailleurs le chiffre cible est excessivement dépendant des indications retenues (réalisation uniquement dans des centres experts de recours, dans toutes les consultations surspécialisées ou complètement généralisé).</p>
<b>CNPA</b>	Non.

<sup>42</sup> American Thoracic Society, European Respiratory Society Task Force on Asthma Control, Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):59-99.

<sup>43</sup> Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA, Jr., Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 Suppl):S34-48.



## PERIMETRE DE L'EVALUATION À MENER

<b>P1</b>	<p>Comme précisé dans les chapitres 1.2.3, 1.5. et 1.6. de la note de cadrage, la HAS se propose d'évaluer l'utilisation de la mesure de la FeNO pour l'ajustement du traitement de l'asthme, car il s'agit de l'indication relative au suivi avec actuellement le plus de données disponibles.</p> <p><b>Selon votre organisme professionnel, cette indication relative au suivi semble-t-elle conforme à la pratique française ?</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Oui. Adaptation des thérapeutiques dans les asthmes non contrôlés et instables, mesure complémentaire pour enrichir l'argumentation vers des biothérapies.
<b>CNP-P</b>	Oui (cf. recommandations SPLF et ERS).
<b>SP2A</b>	Oui cette indication concernant l'ajustement du traitement de fond de l'asthme est conforme à la pratique actuelle dans notre pays.
<b>CNPA</b>	Oui.
<b>P2</b>	<b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions ou des remarques à formuler concernant cette indication ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Les mesures sont de réalisation délicate avant 6 ans. Nécessaire rigueur dans les conditions de mesure.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	La FeNO est utilisée au quotidien en complément de la clinique et de l'exploration fonctionnelle respiratoire pour ajuster le traitement de l'asthme dans certains centres. Il est important d'apporter une réponse graduée de l'indication selon le niveau de soins du centre pour cette indication.
<b>CNPA</b>	Dans le suivi de l'asthme, il sera nécessaire d'établir une recommandation quant à la périodicité des mesures de Fe NO. Doivent-elle se calquer sur le rythme des EFR ?
<b>P3</b>	<p>Les indications relatives au suivi de l'asthme mais proposées pour être exclues de la présente évaluation sont présentées dans le chapitre 1.2.3 de la note de cadrage.</p> <p><b>Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler concernant ces exclusions ?</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Il pourrait être intéressant de couvrir l'intégralité des suivis des différentes thérapeutiques, dont les biothérapies (même si la littérature actuelle est naturellement limitée).
<b>SP2A</b>	<p>Concernant la prédiction de l'efficacité des corticoïdes pas de remarque particulière. Concernant l'indication des biothérapies il s'agit d'un critère déjà reconnu dans une AMM et peut-être plus tard dans d'autres. Il n'est pas dans l'objet de ce travail de revoir les indications des biothérapies, mais il va de soi que si la FeNO est intégrée aux indications de l'AMM il est légitime de rembourser ces indications.</p> <p>Concernant l'observance du traitement, la FeNO est reconnue comme l'un des indicateurs qui permet d'évaluer l'observance aux corticoïdes inhalés. La remarque concerne certainement le fait de ne pas reconnaître cette indication de manière indépendante.</p>

<b>CNPA</b>	La mesure du FeNO est nécessaire notamment pour juger de l'efficacité des biothérapies qui peuvent être prescrite en cas d'asthme.
<b>P4</b>	Les autres situations médicales proposées pour être exclues (syndrome de chevauchement asthme-BPCO ; asthme à toux chronique) de la présente évaluation sont présentées dans le chapitre 1.5 de la note de cadrage. <b>Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler concernant ces exclusions ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Il est légitime de cadrer ce travail sur les indications concernant l'asthme afin d'éviter la dispersion du groupe.
<b>CNPA</b>	Non.

## QUESTIONS DE L'ÉVALUATION À TRAITER

<b>Q1</b>	<b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur les deux questions d'évaluation (chapitre 1.6) ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Ces deux questions cernent bien le débat autour de cet examen complémentaire. L'évaluation à ce jour est sur l'intérêt dans le suivi, place dans les ajustements thérapeutiques et nécessaire maîtrise dans la réalisation de l'examen.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.
<b>Q2</b>	<b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la POPULATION CIBLE retenue pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.6) c'est-à-dire :</b> <b>« Adultes et enfants traités pour leur asthme, indépendamment du niveau du contrôle de l'asthme »</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.

<b>Q3</b>	<p><b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de l'INTERVENTION retenue pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.6), c'est-à-dire :</b></p> <p><b>« Stratégie standard avec l'ajout de la mesure de la FeNO (situation principale) ou mesure de la FeNO seule »</b></p>
CNP Pédiatrie	Le FeNo est une composante du suivi, il ne peut être lu seul.
CNP-P	Non.
SP2A	Non.
CNPA	La situation principale doit être celle retenue, avec l'adjonction de la mesure de la FeNO.
<b>Q4</b>	<p><b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description du COMPAREUR retenu pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.6), c'est-à-dire :</b></p> <p><b>« Stratégie standard de l'évaluation du contrôle de l'asthme telle que définie par la RBP de la SPLF de 20152, à savoir l'interrogatoire et l'examen clinique avec les questionnaires et les EFR »</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Les dernières recommandations pédiatriques sur les EFR datent de 2003 (GRAPP, Rev Mal Respir 2003 ; 20 :683-43), elles prennent en compte les mesures de réversibilité sous bronchodilatateurs.
<b>CNP-P</b>	Cf. remarque antérieure sur l'actualisation des recommandations.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.
<b>Q5</b>	<p><b>Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des CRITERES DE JUGEMENT retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.6), c'est-à-dire :</b></p> <p><b>« Le taux d'exacerbations d'asthme durant le suivi, le nombre de patients avec exacerbations, le score des symptômes, la dose de corticoïdes, la qualité de vie »</b></p>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Importance de mesure objectivement la qualité de vie (ACT).
<b>CNP-P</b>	La considération de la fonction respiratoire pourrait être questionnée : la mesure du VEMS notamment est un paramètre important du suivi et devrait être abordée.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Peut-on rajouter un critère concernant la détermination de la dose de CSI minimale efficace ? par exemple combien de traitements de fond ont pu être diminués tout en conservant un bon contrôle de l'asthme ?
<b>Q6</b>	<p>La littérature cite les questionnaires de qualité de vie développés par l'équipe d'Elisabeth Juniper, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pour les adultes (&gt;18 ans) : Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) ; Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) ;</li> <li>– pour les adolescents et les adultes (&gt;12 ans) : Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older (AQLQ+12) ;</li> </ul>

– pour les enfants (7-17 ans) : Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) ; Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ(S)).

**Selon votre organisme professionnel, parmi ces questionnaires, lesquels sont les plus utilisés en France ?**

<b>CNP Pédiatrie</b>	AQLQ+12 et PAQLQ.
<b>CNP-P</b>	Probablement le premier, ces questionnaires étant soumis à <i>copyright</i> .
<b>SP2A</b>	Dans la tranche d'âge pédiatrique, le PAQLQ est le plus utilisé.
<b>CNPA</b>	AQLQ et AQLQ+12.

**Q7**

**Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur le TEMPS de suivi retenu pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.6), c'est-à-dire : « à partir de trois mois » ?**

À noter qu'il s'agit de la borne supérieure de l'intervalle de surveillance proposé par la RBP de la SPLF de 2015 en cas de modification thérapeutique (voir Annexe 3 de la note de cadrage).

<b>CNP Pédiatrie</b>	Ce délai est un repère.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.

**Q8**

**Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la question 2 portant sur les conditions de réalisation (tableau 2 dans le chapitre 1.6) ?**

<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.

## ENJEUX & MODALITES D'ÉVALUATION

<b>E1</b>	<b>Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des enjeux identifiés (voir chapitre 1.3. de la note de cadrage) ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non .
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.
<b>E2</b>	<b>Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des cibles de l'évaluation à mener (voir chapitre 1.4. de la note de cadrage) ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.
<b>E3</b>	<p><b>Concernant les consultations professionnelles prévues (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage), votre organisme professionnel estime-t-il que :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– toutes les spécialités concernées ont été identifiées ;</li> <li>– tous les organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP) ou sociétés savantes non incluses dans ces CNP) représentant ces spécialités ont été identifiés ?</li> </ul>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Identification claire des organismes.
<b>CNP-P</b>	La SPLF qui est par ailleurs représentée dans le CNP de pneumologie. En revanche il paraîtrait plus clair de positionner la société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie en pédiatrie.
<b>SP2A</b>	Oui.
<b>CNPA</b>	Oui.
<b>E4</b>	<b>Votre organisme professionnel souhaite-t-il suggérer d'autres associations de patients / d'usagers à consulter ? (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage pour la liste des associations prévues)</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.

## AUTRES REMARQUES

<b>A1</b>	<b>Votre organisme professionnel aurait-il d'autres remarques à formuler concernant la version provisoire de la note de cadrage ?</b>
<b>CNP Pédiatrie</b>	Non.
<b>CNP-P</b>	Non.
<b>SP2A</b>	Non.
<b>CNPA</b>	Non.

## Références bibliographiques

1. Justet A, Taillé C. Asthme (en dehors de l'asthme aigu). EMC - Traité de Médecine Akos 2016;11(4):1-9 [Articles 6-0905].
2. Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Chinet T, et al. Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. Rev Mal Respir 2015;32(2):193-215.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategie for asthma management and prevention. Updated 2021. Fontana: GINA; 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
4. Mahay G, Le Brun M, Taille C. Les exacerbations d'asthme chez l'adulte : prevenir et guerir. Presse Med 2019;48(3 Pt 1):303-9.
5. Société de pneumologie de langue française, Société pédiatrique de pneumologie et allergologie, Raheison-Semjen C, Guillemainault L, Billiard I, Chenivresse C, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Rev Mal Respir 2021;38(10):1048-83.
6. Société de pneumologie de langue française, Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, et al. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long). Rev Mal Respir 2016;33:279-325.
7. Louis R, Schleich F. Intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme. Encycl Méd Chir- Pneumologie 2020;31 [6-000-N-98](4):1-14.
8. Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, Reisman J, Podgers D, Hayward KM, et al. Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2021;1-14.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. London: NICE; 2017.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2019. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf>
11. National Heart Lung and Blood Institute. 2020 Focused updates to the asthma management guidelines. Bethesda: NHLBI; 2020. <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publications/AsthmaManagementGuidelinesReport-2-4-21.pdf>
12. American Thoracic Society, Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, et al. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2021;204(10):e97-e109.
13. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA, Jr., Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2012;129(3 Suppl):S34-48.
14. American Thoracic Society, European Respiratory Society Task Force on Asthma Control, Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(1):59-99.
15. Duong-Quy S, Le-Dong NN, Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. La mesure du monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré comme marqueur inflammatoire des voies aériennes. J Func Vent Pulm 2013;4(11):1-44.
16. Global Initiative for Asthma. Online appendix. Global strategie for asthma management and prevention. Updated 2020. Fontana: GINA; 2020.
17. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: NHLBI; 2007.
18. National Institute for Health and Care Excellence, British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guideline Network. Guideline scope. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. London: NICE; 2021.