



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

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

Validé par le Collège le 25 mai 2023

Table des figures

Figure 1 : Flow chart de sélection de la littérature pour la question 1	16
Figure 2 : Résultats de la MA sur le nombre de patients avec au moins une exacerbation à douze mois	25

Table des tableaux

Tableau 1. : fréquence des EFR selon la RBP de la SPLF de 2015	11
Tableau 2. : critères de sélection des études pour la question 1	14
Tableau 3. : critères de sélection la littérature pour la question 2	15
Tableau 4. : études dans la population adulte retenues pour l'analyse	19
Tableau 5. : études dans la population pédiatrique retenues pour l'analyse	22

Descriptif de la publication

Titre	Mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) pour l'ajustement des traitements de l'asthme
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature scientifique identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS. Consultation des professionnels et de patients <i>via</i> 1) la réunion d'experts externes au sein d'un groupe de travail, et 2) la relecture du rapport par les représentants d'organismes professionnels et d'associations de patients concernés par le sujet, interrogés au titre de parties prenantes. Compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, examiné par la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives et validé <i>in fine</i> par le collège de la HAS.
Objectif(s)	Évaluer l'utilité clinique de l'ajout de la mesure de la FeNO à la stratégie de suivi d'un patient asthmatique actuelle, incluant un examen clinique avec interrogatoire, l'utilisation des questionnaires standardisés de contrôle de l'asthme, des explorations fonctionnelles respiratoires et le test de réversibilité sous bronchodilatateur ; décrire les conditions techniques pour permettre la bonne réalisation de la mesure et rendre à cette issue un avis sur le bien-fondé de l'inscription de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L.161-37 et L.162-1-7 du code de la sécurité sociale).
Cibles concernées	Les patients traités pour leur asthme et leurs aidants ; les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de l'asthme ; 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).
Demandeur	Fédération Française de Pneumologie – Conseil National Professionnel de Pneumologie Conseil national professionnel de pneumologie (FFP – CNPP)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Irena GUZINA, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille, et Christine DEVAUD, adjointe à la cheffe de service
Auteurs	Irena GUZINA, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjointe au chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 25 mai 2023
Actualisation	
Autres formats	

Sommaire

La demande	6
Conclusion	7
1. Contexte	9
1.1. La maladie concernée : l'asthme	9
1.2. La technologie à évaluer : la mesure de la FeNO	11
2. Méthode d'évaluation	13
2.1. Questions de l'évaluation	13
2.2. Recherche documentaire, sélection et analyse de la littérature	13
2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique	13
2.2.2. Sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique	14
2.2.3. Résultats de recherche et de sélection pour la question 1	15
2.2.3.1. Littérature synthétique	15
2.2.3.2. Études contrôlées randomisées	16
2.2.4. Résultats de recherche et de sélection pour la question 2	16
2.3. Modalités de réalisation des méta-analyses de la HAS	17
2.3.1. Méthode d'analyse critique de la littérature sélectionnée	17
2.3.2. Extraction et traitement de données	17
2.3.3. Modalités statistiques	17
2.4. Consultation d'un groupe d'experts	17
2.5. Consultation des parties prenantes	18
3. Résultats de l'analyse de la littérature	19
3.1. Question 1 : Utilité clinique de l'ajout de la mesure de la FeNO à la stratégie de suivi standard, pour l'ajustement de chacun des principaux traitements de l'asthme	19
3.1.1. Population adulte	19
3.1.1.1. Études retenues	19
3.1.1.2. Validité méthodologique des études retenues	20
3.1.1.3. Résultats	20
3.1.2. Population pédiatrique	22
3.1.2.1. Études retenues	22
3.1.2.2. Validité méthodologique des études retenues	24
3.1.2.3. Résultats	24

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2023

3.2. Question 2 : Conditions de réalisation de la mesure de la FeNO	28
4. Synthèse des positions individuelles des experts	32
5. Synthèse du point de vue des parties prenantes	36
6. Conclusion	38
Références bibliographiques	40
Participants	42
Abréviations et acronymes	43

La demande

La demande émane de la Fédération Française de Pneumologie – Conseil National Professionnel de Pneumologie (FFP – CNPP), qui a saisi la HAS afin d'évaluer la mesure du monoxyde d'azote (NO) expiré 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). La demande a porté sur trois indications principales, dans deux maladies : diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive (évaluation terminée en septembre 2020 ^{1,2}), diagnostic de l'asthme (objet d'un autre rapport d'évaluation, en cours) et **l'ajustement des traitements de l'asthme** (objet du présent rapport).

Il est à noter que la mesure du NO 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. Cette nouvelle demande fait suite à la publication de nouvelles données.

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz biologique synthétisé en grande quantité lors d'une inflammation des voies respiratoires. La mesure du NO dans l'air expiré par la bouche³ permet ainsi de détecter et de quantifier une inflammation des voies respiratoires basses, et plus précisément une inflammation éosinophilique, qui est la forme prépondérante de l'inflammation dans l'asthme.

Selon le demandeur, la mesure du monoxyde d'azote expirée viendrait en complément des autres examens actuellement réalisés pour le suivi d'un patient asthmatique et permettrait tout particulièrement de mieux ajuster le traitement de l'asthme sans pour autant détériorer le niveau de contrôle de la maladie. Le demandeur met en avant le caractère non-invasif de cet examen, sa facilité de réalisation et le fait qu'il offre des résultats immédiats, contrairement aux autres mesures d'inflammation non-invasives.

Le présent rapport d'évaluation fait suite à une note de cadrage publiée en mars 2022 ayant décrit notamment le champ de cette évaluation et sa méthode (1).

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3169291/fr/mesure-du-monoxyde-d-azote-no-nasal-pour-le-diagnostic-de-dyskinesie-ciliaire-primitive

² 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.

³ Le NO expiré peut être d'origine nasale, bronchique ou alvéolaire, et peut ainsi être mesuré soit dans l'air (gaz) expiré par le nez (pour le NO nasal), soit dans l'air (gaz) expiré par la bouche (pour le NO bronchique et alvéolaire).

Conclusion

Au total, les différentes données recueillies lors de cette évaluation (analyse critique de la littérature, position individuelle d'experts (pneumologues, allergologues, pédiatres, techniciens d'EFR et patients) et point de vue d'organismes professionnels [conseils nationaux professionnels et sociétés savantes, de ces mêmes spécialités] et d'associations de patients et d'usagers) sont les suivantes :

a) Deux études pour la population **adulte** :

- l'une, qui a porté sur l'ajustement de la **corticothérapie inhalée**, a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la diminution de la dose journalière de corticoïdes inhalés, sans différences sur d'autres paramètres liés au contrôle de l'asthme (symptômes ou fonction respiratoire), mais qui n'avait pas mesuré le nombre d'exacerbations ni la qualité de vie ; le tout avec un protocole à haut risque de biais et n'ayant pas précisé quel était son critère principal de jugement ; et enfin, selon les experts consultés, la différence de doses de corticoïdes inhalés retrouvée dans l'étude n'est pas cliniquement pertinente et la stratégie thérapeutique utilisée dans l'étude ne correspond pas à la pratique en France ;
- l'autre, qui a porté principalement sur l'ajustement de la **corticothérapie orale**, a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la diminution de la dose cumulée de corticoïdes oraux, sans différence dans le maintien du contrôle de l'asthme ni la qualité de vie ; le tout avec un protocole à haut risque de biais et des limites méthodologiques ; cette diminution de dose ayant été jugée cliniquement pertinente par les experts qui notent toutefois que ces résultats sont difficilement transposables dans la pratique française actuelle, du fait d'une prise en charge particulière des patients dans le groupe FeNO.

b) Sept études pour la population **pédiatrique**⁴ :

- elles ont des protocoles hétérogènes notamment en ce qui concerne la sévérité de la maladie des patients inclus, les thérapeutiques utilisées, les algorithmes d'ajustement des traitements (notamment sur deux points : le rôle de la mesure de la FeNO et le seuil de cette mesure conduisant à un ajustement) et les définitions des exacerbations ; cet ensemble rendant toute comparaison et synthèse de leurs résultats complexe ;
- elles présentent un risque global de biais incertain ou élevé ;
- elles n'ont pu être colligées en méta-analyses (principale et exploratoires) que pour un seul critère de jugement, le nombre de patients avec au moins une exacerbation à 12 mois, ces méta-analyses n'ayant pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux stratégies de suivi (avec ou sans la FeNO), avec cependant une hétérogénéité importante fragilisant ainsi les conclusions de ces méta-analyses (et de toute synthèse narrative qui aurait pu être réalisée) ;
- elles ne permettent également pas de conclure à une différence en faveur de la mesure de la FeNO à l'issue des synthèses narratives réalisées pour les autres critères de jugement, avec l'absence de différence statistiquement significative pour l'amélioration des symptômes de l'asthme (exprimés à travers le score ACT) ou de la fonction respiratoire (exprimée à travers le VEMS), avec

⁴ Ces études se sont principalement intéressées à l'ajustement de la corticothérapie inhalée mais les stratégies étudiées prévoyaient également le recours à d'autres médicaments (bêta-agonistes à courte ou longue durée d'action, antagonistes des récepteurs des leucotriènes etc.) ; il n'a cependant pas été possible de présenter les résultats de manière séparée pour chacun des traitements, uniquement de manière groupée. Il est à noter qu'aucune étude portant sur l'ajustement (arrêt) des différents anticorps monoclonaux n'a été retrouvée.

des résultats divergents pour le taux d'exacerbations à 12 mois (dont le seul résultat statistiquement significatif -mais sur un critère de jugement secondaire- n'a pas été jugé cliniquement pertinent par les experts) et la dose de corticoïdes inhalés (exprimée à travers plusieurs paramètres) ;
– elles ne présentent aucun résultat concernant la qualité de vie.

c) L'indication retenue par les experts consultés, à savoir comme outil complémentaire pour aider dans des situations de doute à ajuster les doses de corticoïdes inhalés (chez les adultes et les enfants) et de corticoïdes oraux (chez les adultes) chez des patients atopiques⁵ avec un asthme non-contrôlé ou sévère, l'a été sur leurs expériences professionnelles et en l'absence de données publiées (cette situation ne faisant pas, de plus, l'objet d'études en cours).

d) Selon la littérature analysée et la position des experts et le point de vue des parties prenantes, consultés, il n'y a pas actuellement de valeurs seuils de la FeNO définies et utilisées de manière consensuelle à partir desquels les traitements de l'asthme devraient être ajustés.

e) Pour rappel, sur les huit recommandations de bonne pratique identifiées pour réaliser la note de cadrage de cette évaluation, seules deux (en l'occurrence nord-américaines) retiennent la mesure de la FeNO pour une utilisation en routine, et ceci de manière conditionnelle et avec un faible niveau de preuve ; les recommandations françaises ne retenant pas, elles, cette mesure.

Ces éléments ne permettent donc pas de mettre en évidence une valeur ajoutée de la mesure de la FeNO, utilisée en complément de la stratégie standard, dans l'ajustement des différents traitements de l'asthme dans la population adulte ou pédiatrique.

Constatant le besoin d'un outil complémentaire pour ajuster les traitements de l'asthme qui sont lourds (traitement au long cours, effets secondaires) pour traiter une maladie qui est complexe, la HAS encourage la réalisation d'études portant sur la mesure de la FeNO afin d'obtenir des données permettant d'objectiver et de mesurer l'impact de cette mesure sur les patients, ainsi que de définir les seuils d'interprétations de la mesure, dans le cadre de pratiques similaires à la pratique française. Ces études devraient porter sur l'utilisation de la mesure de la FeNO comme outil complémentaire pour l'ajustement (arrêt) des anticorps monoclonaux chez les asthmatiques sévères (compte tenu de l'absence totale d'études dans cette population) ainsi que, pour ce qui est de l'ajustement de la corticothérapie, sur l'indication mentionnée par les experts, à savoir comme outil complémentaire pour aider dans des situations de doute les cliniciens à ajuster les doses de corticoïdes inhalés (chez les adultes et les enfants) et de corticoïdes oraux (chez les adultes) chez des patients avec un asthme non-contrôlé ou sévère.

⁵ Il est à noter que, lors de la validation du compte-rendu de la réunion d'experts, trois experts ont suggéré de remplacer le terme « patients atopiques » par « patients avec une inflammation de type 2 », l'un proposant aussi la formulation « patients avec un asthme allergique et/ou éosinophilique »).

1. Contexte

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

1.1. La maladie concernée : l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène qui se caractérise par une inflammation chronique des voies aériennes inférieures conduisant à une obstruction bronchique réversible (2). 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 à l'épaississement 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 bronches⁶. Il existe plusieurs types d'inflammation dans l'asthme, la forme prépondérante étant l'inflammation éosinophilique, connue pour sa sensibilité à la corticothérapie (3).

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 (4). Ces poussées représentent une partie non négligeable du coût socioéconomique de l'asthme en France (hospitalisations et indemnités journalières) et retiennent également sur la qualité de vie des patients (5). 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.⁷

Diagnostic de l'asthme

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 (2) par des tests objectifs.

La recommandation de bonne pratique (RBP) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A) de 2021 (6)⁸(7)⁹ distingue quatre arbres diagnostiques, en fonction de la probabilité clinique d'être atteint de l'asthme et de la disponibilité du test principal, à savoir la spirométrie. En résumé, ces arbres prévoient la réalisation d'au moins deux examens pour confirmer le diagnostic de l'asthme (spirométrie ; test de réversibilité bronchique, test d'hyperréactivité bronchique, mesure de variabilité du débit expiratoire de pointe). En plus, en cas de faible probabilité d'asthme ou de discordance entre les symptômes et les résultats des examens diagnostiques précités, les arbres prévoient également la réalisation d'un traitement

⁶ <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>, consulté le 12 octobre 2021.

⁷ <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/asthme-comprendre/asthme-comprendre>, consulté le 11 mars 2022.

⁸ Version courte de la RBP.

⁹ Version longue de la RBP.

« d'épreuve » par corticoïdes inhalés avec une évaluation objective de son efficacité¹⁰. Enfin, en présence de critères de gravité (c.-à-d. symptômes fréquents et/ou graves¹¹), il est recommandé de débiter un traitement immédiatement, sans attendre les résultats des examens diagnostiques. Autrement, il est recommandé de toujours effectuer la recherche d'une obstruction bronchique avant la mise en route de traitement.

Prise en charge du patient asthmatique

En dehors des exacerbations, 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 (2). 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.

Les stratégies thérapeutiques actuelles en France et à l'international sont présentées plus précisément en Annexe 1.

Le traitement de fond doit être adapté à la gravité initiale de la maladie puis **augmenté ou diminué par palier, en fonction du contrôle¹² de la maladie** (2, 4). Ainsi, si le patient présente un mauvais contrôle ou des exacerbations fréquentes, il convient de passer au palier thérapeutique supérieur, 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. À 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 (2).

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) (4). Les dernières recommandations françaises (7, 8)¹³ préconisent d'évaluer le contrôle de 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) (8) ;

¹⁰ Il s'agit d'administrer de faibles doses de corticoïdes inhalés pendant quatre à six semaines, puis d'évaluer la réponse sur le contrôle des symptômes d'asthme (par le biais des questionnaires *Asthma Control Test* ou *Asthma Control Questionnaire*).

¹¹ Comprenant des symptômes nocturnes et/ou pluri-hebdomadaires et/ou exacerbation récente et/ou facteurs de risque d'exacerbation.

¹² Le contrôle de l'asthme est défini par la GINA 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 (4).

¹³ La dernière RBP française date de 2021(7) et émane de la SPLF et de la SP2A ; elle reprend les énoncés relatifs à l'évaluation du contrôle de l'asthme de la version précédente de 2015 de la SPLF (8) et les complète sur certains points. Compte tenu de cette complémentarité, les deux versions (2021 et 2015) ont été retenues pour cette évaluation.

- évaluer la fréquence des exacerbations nécessitant une cure courte de corticostéroïdes oraux (7, 8) ;
- utiliser les questionnaires de contrôle comme l'*Asthma Control Test* (ACT) (ou le c-ATC en version pédiatrique), l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (7, 8) ou le questionnaire en quatre points de la GINA (*Global Initiative for Asthma*) (7) ;
- effectuer, dans la mesure du possible, une mesure de la fonction respiratoire (7, 8).

Il est à noter donc que l'examen clinique ne permet pas d'évaluer seul le contrôle selon ces deux RBP.

Pour les mesures de la fonction respiratoire, la RBP de 2015 (8) 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 seconde¹⁴ (VEMS) par rapport au débit expiratoire de pointe¹⁵ (DEP), en référence aux meilleures valeurs habituelles du patient¹⁶. 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 de fréquences de réalisation des EFR en fonction des niveaux de contrôle de l'asthme et/ou du traitement actuel (8) sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. : 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
Fréquence d'EFR proposée	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

Par ailleurs, l'efficacité des anticorps monoclonaux¹⁷ doit être évaluée, en fonction des anticorps, quatre ou six mois après leur instauration (7).

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).

1.2. 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

¹⁴ Mesure effectuée par spirométrie.

¹⁵ Mesure effectuée à l'aide d'un débitmètre de pointe.

¹⁶ Les auteurs de la RBP (8) 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.

¹⁷ Voir Annexe 1 pour leur place dans la stratégie thérapeutique.

diffuse du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré et est alors présent dans l'air (gaz) expiré. L'examen consiste à y mesurer la concentration du monoxyde de l'azote (NO), appelée aussi fraction expirée, d'où l'acronyme FeNO.

Plus précisément, la mesure de la FeNO dans l'air (gaz) 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 1.1). Une concentration élevée en FeNO peut laisser suspecter la présence d'un asthme atopique (9). Cependant, la FeNO peut aussi être élevée chez les sujets atopiques non-asthmatiques (10), en cas de bronchites aiguës virales ou bactériennes, pneumopathies infectieuses ou maladies systémiques auto-immunes avec une atteinte pulmonaire (3). De même, il existe des facteurs diminuant la concentration de NO expiré, comme la fumée de cigarette (tabagisme actif et passif), la corticothérapie orale et inhalée¹⁸, les manœuvres respiratoires et la consommation de café (3). L'ensemble de ces paramètres est donc à prendre en compte lors de la réalisation et l'interprétation de la mesure de la FeNO.

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 (11). Les principes d'échantillonnage de l'air expiré sont identiques pour les deux méthodes de mesure. 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 H₂O, assurant ainsi une fermeture de voile de palais mou séparant la trachée et la cavité nasale (11).

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 du gaz expiré (11).

Les indications potentielles de la mesure de la FeNO dans l'asthme sont présentées dans la note de cadrage de cette évaluation (1). **Le présent rapport porte sur son utilisation pour ajuster les traitements de l'asthme en cours (à savoir, décider de l'augmentation, du maintien ou de la diminution de la posologie, ou éventuellement de l'arrêt d'un traitement en cours).**

¹⁸ Utilisée dans le traitement de l'asthme (voir Annexe 1).

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport, et présentée ci-dessous, a été définie dans la note de cadrage correspondante (1) et suit la procédure générale d'évaluation d'un acte professionnel¹⁹.

Elle est fondée sur :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique (voir 2.2.1) et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS (voir 2.2.2) ;
- une consultation des professionnels de santé et des patients et usagers selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur²⁰ :
 - la **consultation *intuitu personae*** d'experts externes (professionnels de santé et patients/usagers, voir 2.4) réunis au sein d'un groupe de travail de 11 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 ;
 - la **consultation des organismes professionnels et associations des patients/d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme partie prenante (voir 2.5) 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) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- la compilation de ces différents éléments dans le présent rapport d'évaluation technologique, examiné en Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives de la HAS, et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

2.1. Questions de l'évaluation

Cette évaluation a eu pour but de répondre aux deux 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 des traitements de l'asthme ?

Une conclusion sera apportée à la question 2 uniquement en cas de conclusion positive à la question 1.

2.2. Recherche documentaire, sélection et analyse de la littérature

2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique

La stratégie de recherche bibliographique détaillée est présentée en Annexe 2.

En quelques mots, la recherche bibliographique initiale a porté sur la période de janvier 2015²¹ à ce jour. Ont été interrogés les bases de données *Medline* et *Embase* ; la *Cochrane Library* ainsi que de nombreux sites Internet (agences d'évaluation, sociétés savantes, organismes professionnels).

¹⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

²⁰ Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

²¹ Date de fin de recherche bibliographique de la précédente évaluation de la HAS de la mesure de la FeNO pour l'ajustement des traitements de l'asthme.

Comme défini dans la note de cadrage de cette évaluation (1), ont été recherchées en premier lieu les publications synthétiques les plus récentes, les plus complètes et incluant des études répondant aux critères résumés par le **tableau PICOTS** (Patients, Intervention, Comparateurs, Outcomes pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) présentés dans les tableaux ci-dessous.

En leur absence, pour répondre à la question 1, ont été recherchés des essais contrôlés randomisés (ECR) correspondant à ces critères, sur une période élargie (de janvier 2000 à ce jour), avec l'objectif de réaliser des méta-analyses lorsque les données le permettaient.

2.2.2. Sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Les critères de sélection de la littérature pour la question 1 sont résumés dans le Tableau 2. ci-dessous.

Tableau 2. : critères de sélection des études pour la question 1

Population cible	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).
Intervention	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 <i>a priori</i> .
Comparateurs	Stratégie standard de l'évaluation du contrôle de l'asthme, telle que définie par la RBP de la SPLF et la SP2A (7) et la RBP de la SPLF de 2015 (8), à savoir l'interrogatoire et l'examen clinique avec les questionnaires et les EFR (y compris la mesure de réversibilité) (voir 1.1) La charge thérapeutique est maintenue, augmentée ou diminuée, selon un protocole défini <i>a priori</i> , uniquement en fonction des résultats des examens correspondant à la stratégie standard.
Critères de jugement (Outcomes)	Le taux d'exacerbations ²² d'asthme durant le suivi, le nombre de patients avec exacerbations, le score des symptômes ²³ , la dose de corticoïdes, la dose de corticoïdes minimale efficace ²⁴ , la qualité de vie ²⁵ , le VEMS. Ces critères seront utilisés dans le cadre d'études comparatives de stratégies thérapeutiques (<i>cf. infra</i>).

²² 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) (12, 13). Selon un des organismes professionnels consultés lors de la réalisation de la note de cadrage (voir son Annexe 8), l'utilisation de salbutamol pendant plus de 24 h est aussi un élément caractéristique d'une exacerbation pour la population pédiatrique. Selon les travaux du NHLBI de 2011 (12), 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.

²³ 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 (8).

²⁴ Un des organismes professionnels consultés lors du cadrage (voir Annexe 8 de la note de cadrage) 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).

²⁵ 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)).

Temps	À partir de trois mois ²⁶
Schéma d'étude	Essais contrôlés randomisés (ECR) 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 1.1), 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.

Les critères de sélection de la littérature pour la question 2 sont résumés dans le Tableau 3. ci-dessous.

Tableau 3. : critères de sélection la littérature pour la question 2

Population cible	La même que pour la question 1
Intervention	Mesure de la FeNO
Conditions de réalisation à définir	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
Type de publications	De préférence, RBP ou standards techniques. À défaut : autre littérature décrivant les conditions de réalisation

2.2.3. Résultats de recherche et de sélection pour la question 1

2.2.3.1. Littérature synthétique

La recherche bibliographique initiale réalisée par la HAS a permis d'identifier 176²⁷ références. Une première sélection sur titres et abstracts puis une deuxième sur lecture *in extenso* a permis d'exclure 170 références (publications hors sujets ou ne répondant pas aux critères de sélection ou doublons ou versions antérieures d'une revue systématique). Six revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse d'ECR et correspondant au schéma présenté dans le Tableau 2. ont été identifiées. Sur les six RS : deux portent à la fois sur la population adulte et pédiatrique (en les distinguant), une sur la population adulte et trois sur la population pédiatrique, uniquement. Cependant, toutes ces RS ont inclus dans leur analyse également des études où la mesure de la FeNO a été utilisée seule et non en ajout de la stratégie standard de l'évaluation du contrôle de l'asthme comme le prévoit la question 1 de cette évaluation. De plus, elles n'ont pas réalisé d'analyse exclusive d'études évaluant la FeNO en ajout de la stratégie standard. Leurs conclusions ne répondent donc pas à la question 1 de cette évaluation. À noter enfin que toutes ces RS ont également inclus des études avec un comparateur différent de celui prévu pour cette évaluation (pour rappel, la stratégie standard telle que définie par les RBP), avec une seule RS ayant réalisé une analyse en sous-groupe avec ce comparateur. Par conséquent, et comme prévu dans la note de cadrage (1), la HAS a procédé à une recherche d'ECR étudiant exclusivement la mesure de la FeNO en ajout de la stratégie standard et en comparaison à cette

²⁶ Il s'agit de la borne supérieure de l'intervalle de surveillance proposé par la RBP de la SPLF de 2015 (8) en cas de modification thérapeutique.

²⁷ Après décompte de trois ECR mal indexés, qui ont ensuite été pris en compte dans la sélection spécifique aux ECR.

stratégie, avec l'objectif de colliger leurs résultats dans des méta-analyses et d'y intégrer les données disponibles les plus récentes.

Ces six RS sont présentées en Annexe 3 à titre d'information.

2.2.3.2. Études contrôlées randomisées

La recherche bibliographique spécifique aux ECR (et menée de janvier 2000 à décembre 2022) réalisée par la HAS a permis d'identifier 218 références. Une première sélection sur titres et abstracts puis une deuxième sur lecture *in extenso* a permis d'exclure 209 références (doublons ou études hors sujets ou ne répondant pas aux critères de sélection).

La sélection a permis *in fine* de retenir deux ECR correspondant aux PICOTS de la question 1 pour la population adulte, et sept ECR correspondant aux PICOTS de la question 1 pour la population pédiatrique.

Il est à noter qu'aucune publication additionnelle (synthétique ou ECR) n'a été retenue après les consultations d'experts ou de parties prenantes. L'ensemble du processus de recherche et sélection des publications répondant à la question 1 de cette évaluation est résumé dans le flow chart présenté en Figure 1 ci-dessous.

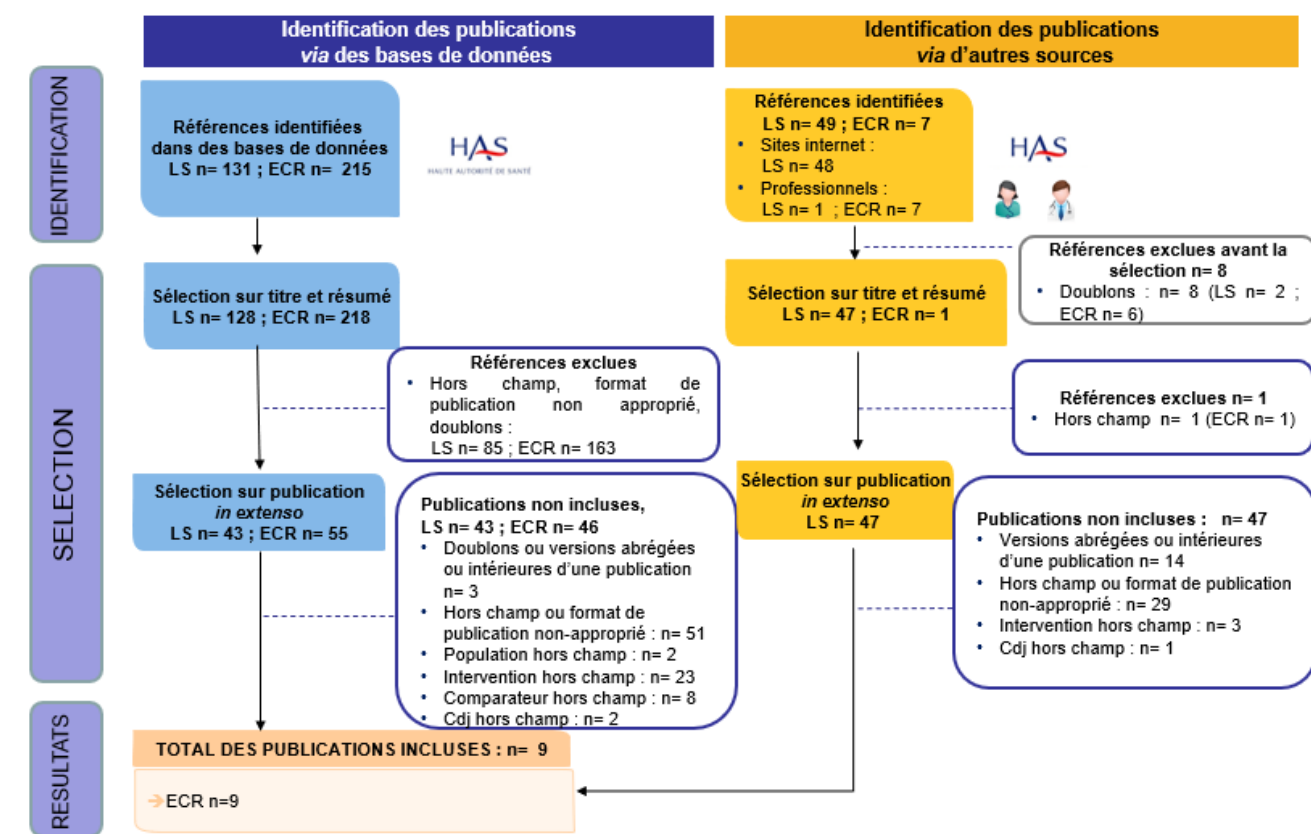


Figure 1 : Flow chart de sélection de la littérature pour la question 1

2.2.4. Résultats de recherche et de sélection pour la question 2

Pour répondre à la question 2 de cette évaluation, ont été recherchés en premier lieu des documents de type standards techniques. La recherche a permis d'identifier les standards techniques d'*European Respiratory Society* (ERS) de 2017, portant sur plusieurs biomarqueurs dans les maladies

respiratoires, y compris la FeNO (14) ainsi que leur version de 2005 (10), provenant elle conjointement de l'ERS et de l'*American Thoracic Society* (ATS), et dont les énoncés sur la réalisation de la mesure chez les enfants restent toujours en vigueur (et ne sont pas repris dans la version de 2017). Compte tenu de leur complémentarité, les deux versions ont été retenues pour l'analyse.

Ont également été retenues deux RBP qui ne se sont pas prononcées sur les conditions de réalisation *stricto sensu* mais ont abordé la question des seuils de la FeNO à partir desquels les traitements de l'asthme devraient être ajustés.

2.3. Modalités de réalisation des méta-analyses de la HAS

2.3.1. Méthode d'analyse critique de la littérature sélectionnée

La validité méthodologique des ECR a été analysée selon la grille d'analyse de risque de biais RoB 2 (*Risk of bias*) de la collaboration Cochrane²⁸.

2.3.2. Extraction et traitement de données

Pour chaque ECR, les données ont été extraites à partir de rapports publiés. Les auteurs ont été contactés en cas de résultats manquants ou de besoin de précision.

Pour chaque critère de jugement, la réalisation d'une méta-analyse a été conditionnée à l'identification d'au minimum trois ECR avec des résultats exploitables.

Les analyses ont été effectuées avec les données telles que présentées dans les rapports des ECR. En cas de perdus de vue non pris en compte par les auteurs des ECR, des méta-analyses exploratoires ont été réalisées avec une approche conservatoire, appelée « hypothèse du pire », afin d'apprécier la robustesse de l'estimation de la méta-analyse principale.

2.3.3. Modalités statistiques

L'ensemble des analyses statistiques ont été éditées à l'aide de l'outil RevMan v5.4 (2020) de la Cochrane Collaboration²⁹. Un modèle à effets aléatoires³⁰ a été retenu pour les méta-analyses (Mantel-Haenszel, hétérogénéité appréciée avec estimation du Tau² et I²). Les résultats sont présentés en risque relatif (Risk ratio) pour les critères de jugements binaires. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05 avec un test bilatéral.

2.4. Consultation d'un groupe d'experts

Une réunion multidisciplinaire d'experts a été organisée le 29 septembre 2022. Les professionnels de santé ont été retenus parmi des experts proposés par les organismes professionnels sollicités (voir la liste de ces organismes en Annexe 4) ainsi que parmi ceux ayant répondu à un appel à candidatures publié sur le site de la HAS. Concernant le patient, il a répondu à un appel à candidature publié sur le site de la HAS qui avait été relayé par les associations de patients sollicitées (voir Annexe 4), la fondation Grégoire Pariant et 127 écoles d'asthme.

La liste des experts, professionnels de santé et patients, ayant participé à la réunion multidisciplinaire est présentée dans le chapitre Participants (*cf.* page 42). En résumé, le groupe était composé d'un

²⁸ Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.

²⁹ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.

<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-non-cochrane-reviews>

³⁰ En raison des différences constatées entre les études incluses dans l'analyse (voir 3.1.2.1).

patient, deux pneumologues, un pneumologue allergologue, trois pédiatres ou pneumo-pédiatres, un pneumo-allergo-pédiatre, deux physiologistes et un technicien de laboratoire aux EFR. À noter que les deux médecins généralistes qui avaient initialement accepté de faire partie du groupe de travail se sont désistés très peu de temps avant la réunion, ce qui n'a pas permis d'en intégrer d'autres.

Par ailleurs, le Conseil National Professionnel Infirmier et le Conseil National Professionnel des Infirmier.e.s en Pratique Avancée n'avaient pas indiqué de noms d'experts, et aucun expert de la spécialité n'avait répondu à l'appel à candidatures.

Le rôle des experts a consisté à commenter et compléter si besoin l'analyse de la littérature, réalisée par le chef de projet de la HAS, ainsi qu'à exprimer leurs positions individuelles sur les deux questions de l'évaluation. En pratique, chacun des experts a reçu avant la réunion une version provisoire du rapport d'évaluation (contenant les résultats de l'analyse de la littérature) et un questionnaire qui a servi de base d'échanges et de discussions durant la réunion.

Le compte rendu de la réunion validé par l'ensemble des experts du groupe³¹ est présenté en Annexe 10. Une synthèse de ce compte rendu réalisé par la HAS est présentée au chapitre 4.

2.5. Consultation des parties prenantes

Cette consultation a été menée du 5 janvier au 26 janvier 2023³² conformément à la procédure de consultation des parties prenantes³³ mise en place par la HAS³⁴. La liste des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers contactés est détaillée en Annexe 4. En pratique, le responsable légal de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que l'organisme qu'il représente exprime un point de vue à titre collectif. Un questionnaire rédigé par la HAS a été adressé à cette fin, de même qu'un exemplaire du rapport d'évaluation provisoire contenant une présentation générale du contexte, les résultats de l'analyse de la littérature, le compte-rendu validé du groupe d'experts et des conclusions provisoires. Les réponses des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers sont reproduites *in extenso* en Annexe 11. Une synthèse du retour des parties prenantes figure au chapitre 5.

³¹ La dernière fiche de validation du compte rendu de la réunion du groupe d'experts a été reçue le 22 décembre 2022.

³² La dernière réponse a été reçue le 6 mars 2023.

³³ Au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des «parties prenantes» (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

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

³⁴ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf.

3. Résultats de l'analyse de la littérature

3.1. Question 1 : Utilité clinique de l'ajout de la mesure de la FeNO à la stratégie de suivi standard, pour l'ajustement de chacun des principaux traitements de l'asthme

Conformément à la note de cadrage (1), les résultats sont présentés par groupe d'âges tels qu'indiqués dans les études.

3.1.1. Population adulte

3.1.1.1. Études retenues

Pour rappel, deux ECR correspondant aux PICOTS (voir Tableau 2.) ont été retenus pour l'analyse. Ces études sont décrites brièvement ci-dessous (Tableau 4.) et présentées en plus de détails en Annexe 5.

Tableau 4. : études dans la population adulte retenues pour l'analyse

Auteur, année (réf)	Age des patients éligibles	Comparateur : suivi incluant les éléments suivants	Durée de suivi	Nombre de patients randomisés	Nombre de patients à la fin de l'étude
Ajustement de corticoïdes inhalés					
Truong-Thanh, 2020 (15)	> 18 ans	Symptômes diurnes, limitations dans les activités, symptômes ou réveils nocturnes, recours à un traitement de secours par bêta-agonistes à courte durée d'action, variation de la fonction pulmonaire (VEMS ou DEP) et risque d'exacerbation aiguë Référence citée : GINA 2018	Neuf mois	N=184 (FeNO=92, C=92)	N=176 (FeNO=90, C=86)
Ajustement de corticoïdes oraux					
Hashimoto, 2011 (16)	18 à 75 ans	Pas de description détaillée Référence citée : GINA 2008	Six mois	N=95 (FeNO=52, C=43)	N=79 (FeNO=47, C=32)

La principale différence entre les deux études réside dans les traitements étudiés : l'une porte sur l'ajustement de corticoïdes inhalés (15), alors que l'autre (16) porte sur l'ajustement de corticoïdes oraux³⁵. L'étude de Hashimoto *et al* se distingue également par le fait que ce sont principalement les patients eux-mêmes qui réalisaient leur suivi dans le groupe FeNO, avec les décisions thérapeutiques fournies par internet (sauf en cas d'exacerbations), sur la base d'un algorithme prédéfini³⁶. Compte tenu de ces différences d'un côté, ainsi que du nombre insuffisant d'ECR³⁷ retenus de l'autre côté, il

³⁵ Pour information, dans l'étude de Hashimoto *et al* (16), les médecins avaient reçu pour instruction de ne pas modifier la dose d'entretien de corticoïdes inhalés au cours de l'étude, sauf si jugé strictement nécessaire pour des raisons cliniques.

³⁶ Le choix d'un suivi par intérêt dans le groupe FeNO a été fait afin de permettre un suivi plus intensif. En effet, les ajustements de traitement avaient lieu toutes les semaines dans le groupe FeNO versus une fois par mois dans le groupe comparateur. À noter que, en plus du suivi par internet, les patients dans le groupe FeNO bénéficient eux aussi d'une visite de contrôle une fois par mois chez le médecin.

³⁷ Pour rappel, la réalisation d'une méta-analyse a été conditionnée à l'identification d'au moins trois ECR avec des résultats exploitables (voir 2.3.2).

n'a pas été réalisé de méta-analyses pour les différents critères de jugement de la grille PICOTS, mais uniquement une analyse qualitative. Les résultats sont présentés par type de traitement principal ajusté.

Pour la population adulte, deux études ont été retenues : une étude portant sur l'ajustement de la **corticothérapie inhalée** et une autre portant principalement sur l'ajustement de la **corticothérapie orale**. Leurs résultats sont présentés de manière séparée.

Il est à noter qu'**aucune** étude portant sur l'**ajustement de traitement** par les différents **anticorps monoclonaux** n'a été identifiée³⁸.

3.1.1.2. Validité méthodologique des études retenues

Les résultats de l'analyse de la validité méthodologique des études retenues avec l'outil RoB 2 sont présentés en Annexe 7. En résumé, les deux ECR retenus sont à haut risque de biais, en raison notamment d'absence de détails sur la randomisation (15), d'un pourcentage important de données manquantes (plus de 5 % pour des critères de jugement continus) (15, 16) et des fréquences de suivi différentes entre les deux groupes (16).

Ainsi, sur le plan méthodologique, les résultats des deux ECR sont à interpréter avec réserve.

3.1.1.3. Résultats

Pour rappel, les critères de jugement à évaluer ont été définis dans la note de cadrage (1), en se basant sur des consensus internationaux et le retour des parties prenantes consultées lors de l'élaboration de la note. Le contrôle d'asthme s'appréciant sur plusieurs critères, il n'a pas été défini de critère de jugement principal.

Ajustement de corticoïdes inhalés

L'étude de Truong-Thanh *et al* (15) a mesuré trois des sept critères de jugement retenus pour cette évaluation : le score de symptômes (en l'occurrence l'ACT), le VEMS et la dose de corticoïdes inhalés. Cependant, il n'est pas possible de confirmer la validité statistique de ces résultats car les auteurs n'ont pas précisé quel était le critère de jugement principal de l'étude. Pour rappel, en cas de résultat négatif sur un critère de jugement principal, un résultat positif sur un critère de jugement secondaire peut uniquement être considéré comme étant à caractère exploratoire.

À titre d'information :

- aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne l'ACT ou le VEMS, à aucun moment du suivi (3, 6 ou 9 mois) (voir Annexe 9) ;
- une différence statistiquement significative a été retrouvée en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la dose moyenne journalière de corticoïdes inhalés (propionate de fluticasone) à 6 mois ($397 \pm 171 \mu\text{g}$ vs $482 \pm 240 \mu\text{g}$; $p = 0,024$) et à 9 mois ($375 \pm 203 \mu\text{g}$ vs $424 \pm 221 \mu\text{g}$; $p = 0,048$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée

³⁸ Il est à noter que, en ce qui concerne les anticorps monoclonaux, il ne s'agirait pas (encore) d'un ajustement au sens d'un ajustement posologique mais au sens de l'arrêt du traitement. Néanmoins, par souci de simplicité, c'est le terme « ajustement » et non « arrêt » qui a été utilisé dans ce rapport pour ces médicaments aussi.

à trois mois pour ce critère de jugement. Cependant, il n'est pas possible de confirmer la validité de ces résultats, d'une part pour des raisons méthodologiques évoquées ci-dessus, et d'autre part car les doses de CSI dans les deux groupes à l'inclusion n'ont pas été précisées dans la publication.

Ajustement de corticoïdes oraux

L'étude de Hashimoto *et al* (16) a mesuré quatre des sept critères de jugement retenus pour cette évaluation : le nombre d'exacerbations, le score de symptômes (en l'occurrence l'ACQ), la qualité de vie et la dose de corticoïdes.

Trois d'entre eux sont présentés comme les critères de jugement principaux de l'étude : l'ACQ, la qualité de vie et la dose de corticoïdes. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes pour deux de ces critères : l'ACQ³⁹ et la qualité de vie (voir Annexe 9). En revanche, une diminution plus importante de la dose cumulée de corticoïdes oraux dans le groupe avec FeNO a été observée à la fin de l'étude (médiane : 205 mg, 25e – 75e percentile : - 221 mg, 777 mg) par rapport au groupe sans FeNO (médiane : 0 mg, 25e – 75e percentile : - 498 mg, 282 mg), de manière statistiquement significative ($p = 0,02$). À noter que la diminution de la dose cumulée de corticoïdes oraux (prednisone ou équivalent) était définie par les auteurs comme « la différence entre la dose cumulée attendue (dose quotidienne à l'inclusion multipliée par le nombre de jours dans l'étude) et la dose cumulée réelle (calculée en utilisant la dose enregistrée quotidiennement sur internet par chaque patient) ». De plus, par rapport aux doses journalières à l'inclusion (10 mg (5-15) dans les deux groupes), une diminution de 4,79 mg/jour a été observée dans le groupe avec FeNO vs. 1,59 mg/jour d'augmentation dans le groupe comparateur ($p < 0,001$).

En ce qui concerne les résultats sur les critères de jugement secondaires : aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui le nombre d'exacerbations (voir Annexe 9). En revanche, une augmentation de la dose médiane de corticoïdes inhalés à la fin d'étude a été observée dans le groupe comparateur, par rapport à l'absence de changement dans le groupe FeNO (voir Annexe 9), de manière statistiquement significative ($p < 0,01$). À noter cependant que les médecins avaient reçu pour instruction de ne pas modifier la dose d'entretien de CSI au cours de l'étude, sauf si jugé strictement nécessaire pour des raisons cliniques. Le rôle de la mesure de la FeNO dans ces changements est donc difficile à apprécier. Par ailleurs, l'article ne précise pas le(s) médicament(s) exact(s) utilisé(s).

De manière générale, en plus des limites présentées ci-dessus, il est à rappeler également que cette étude ne présente pas en détail la stratégie de suivi dans le groupe comparateur, et que les ajustements de traitement avaient lieu toutes les semaines dans le groupe FeNO versus une fois par mois dans le groupe comparateur. Compte tenu de toutes ces limites, ses résultats sont à interpréter avec réserve.

En conclusion, seuls deux ECR étudiant la population adulte ont été retenus.

L'une portait sur l'ajustement de la corticothérapie inhalée. Cette étude a trouvé une différence statistiquement significative à six et à neuf mois en faveur du suivi incluant le FeNO en ce qui concerne la dose journalière de corticoïdes inhalés (qui était moindre), sans différences dans le maintien du contrôle de l'asthme en ce qui concerne les symptômes de l'asthme (exprimés à travers le score ACT) ou la fonction respiratoire (exprimée par le

³⁹ Pour information, le critère de jugement ayant servi pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

VEMS)⁴⁰. Cependant, **ces résultats sont associés à des limites importantes comme l'absence de précision sur les doses de corticoïdes inhalés dans les deux groupes à l'inclusion, et sur le critère de jugement principal de l'étude** (ne permettant pas de confirmer la validité statistique de ses résultats), **le risque de biais jugé élevé avec la grille RoB 2 et la relativement courte durée de suivi** (neuf mois).

L'autre ECR portait principalement sur l'ajustement de la corticothérapie orale. Cette étude a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la dose (cumulée) de corticoïdes oraux, sans différences dans le maintien du contrôle de l'asthme (en ce qui concerne le nombre d'exacerbations et le score de symptômes ACQ⁴¹) ou la qualité de vie⁴¹ entre les deux stratégies de suivi. **Cependant, ces résultats sont à interpréter avec réserve, compte tenu des limites méthodologiques observées, du risque de biais jugé élevé avec la grille RoB 2, des questions sur leur transposabilité dans la pratique courante⁴², ainsi que de la relativement courte durée de suivi** (six mois).

3.1.2. Population pédiatrique

3.1.2.1. Études retenues

Pour rappel, sept ECR correspondant aux PICOTS de la question 1 (voir Tableau 2.) ont été retenus pour l'analyse. Pour chaque critère de jugement de la grille PICOTS, une méta-analyse (c.-à-d. analyse quantitative), ou à défaut (voir 2.3.2) une analyse qualitative, incluant les données de ces études, a été réalisée.

Les études incluses sont listées ci-dessous (Tableau 5.) et présentées en plus de détails en Annexe 5.

Tableau 5. : études dans la population pédiatrique retenues pour l'analyse

Auteur, année (réf)	Age des patients éligibles	Comparateur : suivi incluant les éléments suivants	Durée de suivi	Nombre de patients randomisés	Nombre de patients à la fin de l'étude
Dinh-Thi-Dieu et al, 2020 (17)	6 à 17 ans	Les symptômes, réveils nocturnes, utilisation de bronchodilatateur, estimation du risque d'exacerbations. Référence citée : GINA 2015	Douze mois	N=256 (FeNO=128 ; C=128).	N=224 (FeNO=108 ; C=116).
Morphew et al, 2019 (18)	7 à 18 ans	ACT (ou c-ACT pour les 7 à 11 ans), présence de symptômes diurnes, symptômes nocturnes, limitations dans les activités normales, prise de BDCA, prise de CSO, VEMS et VEMS/CVF Référence citée : NHLBI 2007	Neuf mois dans le cadre de l'ECR, ; données à douze mois extraites des dossiers médicaux des patients inclus	N=88 (FeNO=46 ; C=42).	Le même
Peirsman et al, 2014 (19, 20)⁴³	5 à 14 ans	Présence de symptômes diurnes et nocturnes, et de limitation d'activités ; prise de traitement de secours dans les	Douze mois	N=99 (FeNO=49 ; C=50).	N=93 (FeNO=47 ; C=46).

⁴⁰ À noter que le nombre d'exacerbations ou la qualité de vie n'ont pas été mesurés dans cette étude.

⁴¹ Faisant partie des critères de jugement principaux, avec la dose cumulée de corticoïdes oraux.

⁴² Pour rappel, dans le groupe FeNO, ce sont principalement les patients eux-mêmes qui réalisaient leur suivi, en utilisant des appareils de mesure de la FeNO et du VEMS portatifs. Les ajustements de traitement avaient lieu toutes les semaines et les décisions thérapeutiques étaient fournies par un ordinateur (sauf en cas d'exacerbations).

⁴³ Supplément à l'article.

Auteur, année (réf)	Age des patients éligibles	Comparateur : suivi incluant les éléments suivants	Durée de suivi	Nombre de patients randomisés	Nombre de patients à la fin de l'étude
		deux semaines avant la visite de contrôle, VEMS Référence citée : GINA 2006			
Pike <i>et al</i> , 2013 (21)	6 à 17 ans	Questionnaire sur les symptômes, interrogatoire clinique sur la prise de BDCA, les exacerbations et l'observance, VEMS Référence citée : BTS-SIGN 2003	Douze mois	N=90 (FeNO=44 ; C=46).	N=77 (FeNO=34 ; C=43).
Verini <i>et al</i> , 2010 (22)	6 à 17 ans	Symptômes, prise de BDCA, EFR Référence citée : GINA 2006	Douze mois ⁴⁴	N=64 (FeNO=32 ; C=32).	Le même
Szeffler <i>et al</i> , 2008 (23) (24) ⁴³	12 à 20 ans	Présence de symptômes diurnes et nocturnes (incluant l'utilisation de traitement de secours), le VEMS Référence citée : NAEPP 2007	46 semaines (~10,5 mois)	N=546 (FeNO=276 ; C=270).	N=494 (FeNO=250 ; C=244).
Fritsch <i>et al</i> , 2006 (25)	6 à 18 ans	Symptômes (score de 0 à 2), prise de BDCA, EFR Référence citée : Frischer <i>et al</i> 1999	Six mois	N=52 (pas de données sur la répartition de patients entre les deux groupes)	N=47 (FeNO=22 ; C=25).
Total	Randomisés : N=1 195 ; A la fin de l'étude : N=1 087				

ACT = Asthma Control Test ; c-ACT = Childhood Asthma Control Test ; BDCA= bêta-agoniste à courte durée d'action ; CSO = corticostéroïdes oraux ; VEMS = volume expiratoire maximal seconde ; CVF = capacité vitale forcée ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; FeNO = groupe incluant la mesure de la FeNO ; C = groupe comparateur.

En résumé, les études incluses se sont principalement intéressées à l'ajustement de la corticothérapie inhalée mais les stratégies étudiées prévoyaient également le recours à d'autres médicaments (bêta-agonistes à courte ou longue durée d'action, antagonistes des récepteurs des leucotriènes etc.). Cependant, il n'a pas été possible de présenter les résultats pour chacun des principaux traitements de l'asthme de manière séparée, mais uniquement de manière groupée.

Par ailleurs, **aucune** étude n'a porté sur **l'ajustement de traitement** par les différents **anticorps monoclonaux**.

Les patients inclus dans l'ensemble de ces études (sauf une) étaient âgés de 5 à 18 ans, l'étude restante (23) a étudié spécifiquement la population adolescente et jeune adulte (12 - 20 ans).

⁴⁴ À noter cependant que les informations dans l'article sont contradictoires en ce qui concerne le moment où le premier ajustement de traitement dans le groupe FeNO a eu lieu - à la randomisation ou à la visite de six mois. Par conséquent, il n'est pas clair si la durée du suivi dans le groupe FeNO était de six ou de douze mois.

On note également que toutes les études sauf une (21) ont inclus la totalité ou la majorité (90 %) de patients atopiques (et donc plus sujets à une inflammation de type 2, caractérisée par l'élévation de la FeNO).

Cependant, ces études diffèrent entre elles en ce qui concerne, entre autres, la sévérité de la maladie chez les patients inclus ; les stratégies thérapeutiques et les algorithmes d'ajustement des traitements utilisés (y compris le rôle de la mesure de la FeNO dans les décisions d'ajustement) ; le seuil de la FeNO « déclenchant » un ajustement du traitement ainsi que les définitions des exacerbations utilisées pour certaines (voir Annexe 6 pour la présentation des algorithmes utilisés et Annexe 5 pour la présentation des autres paramètres). Cet ensemble rend toute comparaison et synthèse de leurs résultats complexe.

3.1.2.2. Validité méthodologique des études retenues

Les résultats de l'analyse de la validité méthodologique des études retenues avec l'outil RoB 2 sont présentés en Annexe 7).

En résumé, aucun des sept ECR retenus n'a été estimé à faible risque de biais. Ceci s'explique plus particulièrement par :

- par l'absence de détails sur la randomisation pour quatre d'entre eux (17, 19, 22, 25) ;
- par un pourcentage important de données manquantes au regard de la fréquence des événements observés pour certains critères de jugement binaires ou de plus de 5 % pour certains critères de jugement continus, pour cinq d'entre eux (17, 19, 21, 23, 25). Il est à noter qu'un seul de ces cinq ECR a précisé avoir réalisé un ajustement de résultats pour tenir compte des données manquantes (21)).

Les études incluses dans cette évaluation présentent un risque global de biais incertain ou élevé. Ainsi, sur le plan méthodologique, les résultats des méta-analyses ou des analyses qualitatives seront à interpréter avec réserve.

3.1.2.3. Résultats

Pour rappel, les critères de jugement à évaluer ont été définis dans la note de cadrage (1), en se basant sur des consensus internationaux et le retour des parties prenantes consultées lors de l'élaboration de la note. Le contrôle d'asthme s'appréciant sur plusieurs critères, il n'a pas été défini de critère de jugement principal.

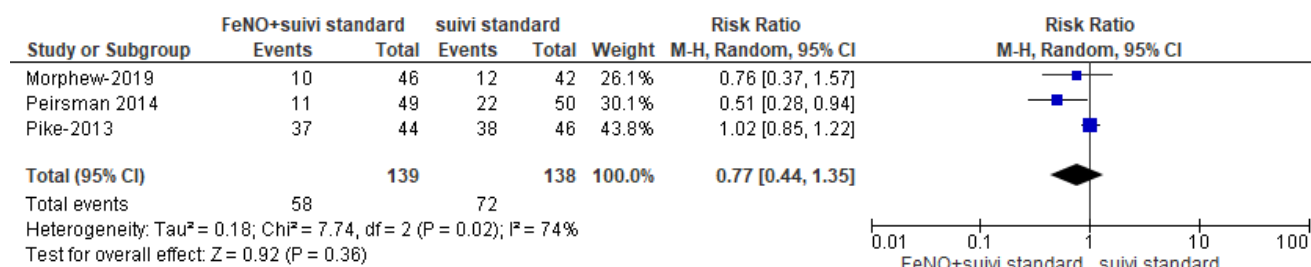
Nombre de patients avec au moins une exacerbation à 12 mois

Sur les sept ECR retenus, trois rapportaient des résultats à 12 mois pour ce critère (18, 19, 21) ; leurs résultats ont donc été colligés dans une méta-analyse (MA).

Cette MA n'a **pas trouvé de différence statistiquement significative** entre le suivi standard avec ou sans la FeNO en ce qui concerne ce critère du nombre de patients présentant au moins une exacerbation après 12 mois de suivi (voir Figure 1). Autrement dit, les résultats de cette MA ne permettent pas de conclure quant à une différence de risque pour un patient de faire une exacerbation sur une année entre ceux bénéficiant d'un suivi standard et de ceux bénéficiant d'un suivi avec l'ajout de la FeNO.

Il est à noter qu'une hétérogénéité importante entre les résultats des études a été retrouvée ($\text{Tau}^2 = 0,19$ et $I^2 = 76\%$). Cette hétérogénéité fragilise davantage les conclusions qui peuvent être tirées. Compte tenu du faible nombre d'études incluses, il n'a pas été possible de réaliser d'analyse de sensibilité et de rechercher la source de l'hétérogénéité.

Figure 2 : Résultats de la MA sur le nombre de patients avec au moins une exacerbation à douze mois



Deux types de méta-analyses exploratoires ont été réalisées pour ce critère de jugement :

- afin de tenir compte des perdus de vue dans l'étude de Peirsman *et al* (19), en appliquant l'approche conservatoire (voir 2.3.2) ou en réalisant le calcul avec le nombre de sujets analysés. **Les résultats de ces MA exploratoires sont aussi statistiquement non significatifs** (voir Annexe 8) ;
- afin d'intégrer les données d'un autre des sept ECR retenus (23). Il s'agit d'un ECR ayant rapporté des résultats à 46 semaines (~10,5 mois) sur le nombre de patients présentant au moins une exacerbation, mais dans la publication, les données n'ont pas été présentées dans un format permettant de les intégrer directement dans la méta-analyse présentée ci-dessus⁴⁵. La méta-analyse exploratoire a été réalisée en intégrant les données de cet ECR telles que présentées dans une méta-analyse publiée en 2018⁴⁶ (26) et l'ayant inclus. **Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée** suite à l'ajout de cette étude sur ce critère du nombre de patients présentant au moins une exacerbation après 10,5-12 mois de suivi, que ce soit avec ou sans prise en compte des perdus de vue (voir 2.3.2) pour l'étude de Peirsman *et al* (19) (voir Annexe 8).

Taux d'exacerbations à 6 et 12 mois

Sur les sept ECR retenus, cinq ont présenté des résultats sur les taux d'exacerbations, trois à six mois (17, 22, 25) et quatre à 12 mois (17, 19, 21, 22).

Cependant, ces données n'ont pas pu être rassemblées pour en faire une MA, et ce pour aucun temps de suivi (6 ou 12 mois), en raison d'une part des différences de formats dans lesquels elles étaient présentées (voir Annexe 9) et d'autre part car pour un de ces ECR (17) le taux d'exacerbations n'était pas celui portant la totalité des 6 ou 12 mois, mais uniquement sur le dernier mois précédant la visite. Par conséquent, les résultats de cet ECR (17) pour ce critère de jugement ne seront pas commentés dans la suite du texte mais sont présentés à titre d'information en Annexe 9⁴⁷.

En ce qui concerne les résultats individuels de ces ECR (voir Annexe 9) :

⁴⁵ Pour information, les auteurs de cet ECR (23) ont été contactés afin d'obtenir les données dans le format approprié mais n'ont pas répondu.

⁴⁶ Origine des données non vérifiée.

⁴⁷ Par ailleurs, à noter aussi que pour un autre ECR, celui de Verini *et al* (22) il n'est pas clair si le résultat à 12 mois portait sur la totalité des douze mois ou sur les six mois précédant la visite.

- à six mois : sur les deux ECR ayant exprimé les résultats pour la totalité du suivi, l'un (25) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes, pour l'autre (22) les auteurs n'ont pas précisé si le résultat de comparaison entre les deux groupes était statistiquement significatif ou pas⁴⁸. À titre d'information, les deux ECR ont trouvé moins d'exacerbations dans le groupe FeNO mais la pertinence clinique de ces observations est incertaine ;
- à 12 mois : un ECR (19) a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du groupe FeNO, alors qu'un autre (21) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Enfin, pour le troisième ECR (22) les auteurs n'ont pas précisé si le résultat de comparaison entre les deux groupes était statistiquement significatif ou pas⁴⁹. À noter cependant que dans l'ECR de Peirsman et al, 2014 (19), pour rappel le seul ayant trouvé une différence statistiquement significative, ce critère de jugement faisait partie des critères de jugement secondaires. Étant donné l'absence du contrôle de risque alpha dans l'étude, et le résultat négatif sur son critère de jugement principal (pour information, le nombre de jours sans symptômes), ce résultat positif sur un critère de jugement secondaire peut uniquement être considéré comme étant à caractère exploratoire. Par ailleurs, à titre d'information, sur les trois, deux ECR (19, 22) ont trouvé moins d'exacerbations dans le groupe FeNO et un (21) dans le groupe comparateur, mais la pertinence clinique de ces observations est incertaine.

Score des symptômes

Trois des sept ECR ont mesuré le score des symptômes en utilisant le questionnaire *Asthma Control Test* (ACT)⁵⁰ : à 3, 6 et 12 mois (17), à 3, 6 et 9 mois (18), et à 46 semaines (23). Cependant, seulement deux ECR (17, 23) ont présenté les données chiffrées des deux groupes (par ailleurs, dans des formats différents, voir Annexe 9) ; par conséquent, ces résultats n'ont pas été colligés dans une méta-analyse.

En ce qui concerne les résultats individuels de ces trois ECR (voir Annexe 9) :

- les deux ECR ayant comparé les résultats du score ACT entre les deux groupes (17, 23) n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre un suivi avec ou sans la FeNO, et ce quel que soit le recul. Les scores ont été légèrement meilleurs dans le groupe FeNO mais les différences retrouvées n'ont pas atteint le seuil de significativité clinique (pour rappel, ce seuil est de trois points de différence).
- les auteurs du troisième ECR (18) ont quant à eux comparé le nombre de patients avec un asthme bien contrôlé selon le score ACT (c.-à-d. avec un score ACT ≥ 20), mais n'ont pas mis en évidence non plus une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Dose de corticoïdes inhalés

Toutes les études sauf une (22)⁵¹ ont présenté des résultats en lien avec les doses de corticoïdes inhalés utilisés mais pour des paramètres différents (dose journalière moyenne, dose journalière à la dernière visite, dose annuelle cumulée, différence de doses entre la première et la dernière visite etc.). Pour chacun des paramètres mesurés, le nombre insuffisant d'études rapportant les résultats, avec en

⁴⁸ À noter, pour rappel, que les informations dans l'article sont contradictoires en ce qui concerne le moment où le premier ajustement de traitement dans le groupe FeNO a eu lieu - à la randomisation ou à la visite de six mois.

⁴⁹ Pour rappel, pour cet ECR (22) il n'est pas clair si le résultat à 12 mois portait sur la totalité des douze mois ou sur les six mois précédant la visite, ni à quel moment a eu lieu le premier ajustement de traitement dans le groupe FeNO.

⁵⁰ Voir chapitre 1.1 pour plus de détails sur ce questionnaire.

⁵¹ Cette étude a présenté quant à elle le nombre de patients recevant des corticoïdes inhalés à la dernière visite, mais pas la dose correspondante.

plus des différences de formats de présentations de résultats ainsi que des différences dans les médicaments utilisés (voir Annexe 9), n'ont pas permis de colliger ces résultats dans une méta-analyse. Ces différences rendent également toute comparaison de ces résultats complexe.

En ce qui concerne les résultats individuels de ces six études, on note une absence de convergence aussi bien au niveau de leurs résultats globaux qu'au niveau des résultats pour chaque paramètre mesuré. À titre d'information :

- trois études ont mesuré un seul paramètre : Dinh-Thi-Dieu *et al* (17) ont trouvé une différence statistiquement significative en faveur du groupe FeNO pour la « dose moyenne journalière au cours du dernier mois » ; Szeffler *et al* (23) ont trouvé une différence statistiquement significative en faveur du groupe comparateur pour la dose journalière à la dernière visite et Fritsch *et al* (25) pour la dose journalière médiane ;
- les trois autres études ont mesuré plusieurs paramètres : deux (Morphew *et al* (18), Peirsman *et al* (19)) ont trouvé des résultats divergents entre les différents paramètres mesurés⁵² et Pike *et al* (21) n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative pour aucun des paramètres mesurés (différence de dose entre la première et la dernière visite, la dose journalière à la dernière visite et la dose totale administrée) ;
- une analyse de ces résultats paramètre par paramètre (voir Annexe 9) montre également une absence de convergence entre les résultats en ce qui concerne leur significativité statistique.

Dans tous les cas, pour toutes ces études sauf une (Pike *et al* (21)), ce critère de jugement faisait partie des critères de jugement secondaires. Étant donné l'absence du contrôle de risque alpha dans ces études, et leurs résultats négatifs sur leurs critères de jugement principaux (voir Annexe 9), ces résultats secondaires peuvent uniquement être considérés comme étant à caractère exploratoire.

Qualité de vie

Aucune des sept études n'a mesuré la qualité de vie durant la période de suivi.

VEMS

Trois des sept ECR ont mesuré les valeurs du VEMS à 12 mois (19, 21, 22) mais un seul (Peirsman *et al* (19)) a présenté les données chiffrées des deux groupes. Une méta-analyse n'a donc pas pu être réalisée. En ce qui concerne les résultats individuels de ces trois études, aucune n'a trouvé de différence statistiquement significative entre un suivi avec ou sans la FeNO.

Par ailleurs, un ECR (Szeffler *et al* (23)) a mesuré le VEMS à 46 semaines (~10,5 mois). Cet ECR n'a pas trouvé non plus de différence statistiquement significative entre un suivi avec ou sans la FeNO pour ce critère de jugement.

Enfin, quatre ECR ont mesuré le VEMS à six mois (18, 19, 22, 25), mais un seul (Peirsman *et al*, (19)) a présenté les données chiffrées des deux groupes. Une méta-analyse n'a donc pas pu être réalisée. En ce qui concerne leurs résultats individuels, aucune des quatre études n'a trouvé de différence statistiquement significative entre un suivi avec ou sans la FeNO.

⁵² Pour information, Morphew *et al* (18) ont trouvé une différence statistiquement significative en faveur du groupe FeNO pour la dose annuelle cumulée de corticostéroïdes inhalés mais une différence statistiquement significative en faveur du groupe comparateur pour la dose journalière moyenne pendant l'étude. Peirsman *et al* (19) ont trouvé une différence statistiquement significative en faveur du groupe comparateur pour la différence de doses entre la première et la dernière visite (19) mais aucune différence statistiquement significative pour la dose cumulée pendant l'étude.

Au total, sept ECR ont été retenus pour l'analyse pour la population pédiatrique. Ces ECR étaient hétérogènes, notamment en matière de la sévérité de la maladie chez les patients inclus ; les stratégies thérapeutiques et les algorithmes d'ajustement des traitements utilisés (y compris le poids de la mesure de la FeNO dans les décisions d'ajustement) ; le seuil de la FeNO « déclenchant » un ajustement du traitement ainsi que de leurs définitions des exacerbations.

Une méta-analyse (synthèse quantitative) a pu être réalisée pour un seul critère de jugement (le nombre de patients avec au moins une exacerbation à 12 mois). Elle n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux stratégies de suivi (avec ou sans la FeNO) ; autrement dit, ses résultats ne permettent pas de conclure quant à une différence de risque pour un patient de faire une exacerbation entre ceux bénéficiant d'un suivi standard et de ceux bénéficiant d'un suivi standard avec l'ajout de la FeNO. Pour les autres critères de jugement, il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse. Leur synthèse qualitative a montré :

- une absence de différence statistiquement significative entre les deux stratégies de suivi (avec ou sans la FeNO) en ce qui concerne l'amélioration des symptômes de l'asthme (exprimés à travers le score ACT) ou de la fonction respiratoire (exprimée à travers le VEMS), indépendamment de la durée du suivi ;
- des résultats non convergents pour le taux d'exacerbations à 12 mois. En effet, sur les deux études ayant présenté des résultats complets, l'une a trouvé une différence statistiquement significative en faveur de la stratégie de suivi avec la FeNO (mais il s'agit d'un résultat à caractère exploratoire⁵³), et l'autre n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ;
- des résultats non convergents en ce qui concerne la dose de corticoïdes inhalés. En effet, six études ont présenté des résultats en lien avec ce critère de jugement, mais pour des paramètres différents. Aussi bien les résultats globaux de ces études ainsi que leurs résultats individuels pour chaque paramètre sont trop divergents pour pouvoir tirer des conclusions fermes. Par ailleurs, il s'agit de résultats exploratoires pour toutes les études sauf une.

Enfin, aucune donnée n'a été trouvée sur la qualité de vie.

Pour rappel, tous ces résultats sont à interpréter avec réserve, compte tenu du risque global de biais incertain ou élevé des études incluses dans cette évaluation et des limites méthodologiques observées, ainsi que de l'hétérogénéité entre les études (sévérité des patients, définition des exacerbations, algorithmes utilisés).

3.2. Question 2 : Conditions de réalisation de la mesure de la FeNO

Pour rappel, deux standards techniques élaborés par la Société respiratoire européenne (*European Respiratory Society* (ERS)) en 2017 (14) et 2005⁵⁴ (10) ont été retenus pour l'analyse. En ce qui concerne l'analyse des données sur les seuils de la FeNO conduisant à un ajustement des traitements, ont été prises en compte aussi les deux RBP identifiées qui retiennent la mesure de la FeNO et qui évoquent ce point (27, 28).

⁵³ Ce critère de jugement faisait partie des critères de jugement secondaires de l'étude, alors que le résultat sur le critère principal était non statistiquement significatif et qu'il n'y a pas de détails dans l'article sur le contrôle du risque alpha.

⁵⁴ La version de 2005 provient également de la Société thoracique américaine (*American Thoracic Society*, ATS).

L'objectif des standards techniques analysés est de présenter des modes opératoires standardisés et de fournir des normes techniques et recommandations pour la réalisation de mesures de plusieurs biomarqueurs dans les maladies respiratoires, y compris la FeNO. Leur méthode d'élaboration se base sur une revue de la littérature et avis d'experts.

Les deux standards techniques précisent les points suivants :

→ Les méthodes de mesure et les manœuvres respiratoires

- Une inspiration jusqu'au volume pulmonaire total est recommandée mais des méthodes plus confortables pour le patient (comprenant une inhalation profonde par la bouche et une lente expiration, en veillant à maintenir le débit expiratoire fixe) peuvent également être réalisées. À noter qu'une inspiration trop profonde, avec une distension excessive, peut affecter le contrôle du patient sur le débit expiratoire (qui doit rester fixe, voir ci-dessous).
- Le débit expiratoire doit rester fixe et maintenu à 50 ml/s, mais une variation de plus ou moins 10 % peut-être acceptée (c.-à-d. un débit entre 45 et 55 ml/s) pour que la mesure soit considérée valide.
- Il est obligatoire de s'assurer de la fermeture du palais lors de la réalisation de la mesure. Pour ce faire, le patient doit expirer contre une résistance de 5-20 cm H₂O.
- Pour la méthode de mesure indirecte (« *off-line* »)⁵⁵, il est nécessaire de séparer l'air correspondant au volume mort de l'air expiré par le patient. Par conséquent, les 150 à 200 ml initiaux doivent être jetés, ou bien l'échantillonnage doit commencer lorsqu'un signal de CO₂ est présent.
- La méthode de mesure à privilégier chez tous les enfants qui peuvent coopérer est la méthode de mesure directe (« *online* ») à respiration unique. Il existe des aides audiovisuelles pour faciliter l'inhalation jusqu'à la capacité pulmonaire totale ainsi que pour faciliter le contrôle du débit expiratoire. Sont citées comme méthodes de mesures alternatives destinées aux jeunes enfants : la méthode de mesure directe pendant la respiration spontanée ou la méthode en ventilation courante sans contrôle de débit expiratoire, cette dernière n'étant toutefois pas encore standardisée.

→ Aspects pratiques et facteurs à prendre en compte lors de la réalisation de la mesure

- Il est recommandé de réaliser au moins deux mesures, notamment lorsqu'un appareil avec un détecteur à chimiluminescence⁵⁶ est utilisé. Les deux valeurs plateau obtenues (avec un détecteur à chimiluminescence) ne doivent pas différer de plus de 10 %, sinon il faut réaliser une mesure supplémentaire. Des données limitées suggèrent qu'avec certains détecteurs électrochimiques une seule mesure pourrait suffire. Certains utilisateurs considèrent en revanche que trois mesures sont nécessaires avec ces appareils.
- Les niveaux ambiants de NO dans la pièce où est réalisée la mesure doivent être enregistrés (il est préférable qu'il n'y en ait pas).
- Il ne faut pas réaliser la mesure de la FeNO après une spirométrie.

⁵⁵ Pour rappel, 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 (*off-line*) où le volume d'air expiré du sujet est conservé dans un sac pour une analyse ultérieure (11).

⁵⁶ Pour rappel, le fonctionnement des détecteurs se base sur la chimiluminescence ou l'électrochimie (11).

- Toute prise de médicaments pouvant affecter le diamètre des voies respiratoires doit être documentée et prise en compte (une bronchoconstriction peut diminuer la valeur de la FeNO, une bronchodilatation l'augmenter).
- La prise de médicaments anti-inflammatoires doit aussi être documentée.
- Il est également recommandé de documenter certaines caractéristiques et habitudes du patient (pouvant influencer la mesure) à travers un questionnaire avant la réalisation de la mesure. Il s'agit des caractéristiques et habitudes suivantes : tabagisme (actuel et/ou pendant au moins un an), allergies, rhume ou autres maladies respiratoires au moment de la mesure, maladies chroniques, consommation de café ou de thé ou de grandes quantités de légumes dans les heures précédant la mesure, activité physique avant la mesure.
- Un bain de bouche n'est pas nécessaire lorsque la mesure est effectuée dans la pratique clinique.

➔ Les appareils de mesure et maintenance technique

- Les appareils à base de chimiluminescence sont considérés comme des appareils de référence. Leur temps de réponse est rapide (entre 0,5 et 0,7 s) et ils ont une bonne limite de détection (0,1–0,5 ppb). Des mesures répétées peuvent être effectuées directement. Les analyseurs peuvent être équipés d'une unité de contrôle du débit expiratoire.
- Il est recommandé d'étalonner les appareils à base de chimiluminescence en général une fois par mois avec un gaz d'étalonnage jusqu'à 2000 ppb. Le zéro et le débit doivent être réglés quotidiennement. Enfin, il est nécessaire de vérifier une fois par an les convertisseurs de réaction chimique et le générateur d'ozone et ses périphériques.
- Les appareils électrochimiques présentent l'avantage d'être petits (< 1 kg) et portatifs. Le temps de réponse est moins de 10 s, le temps d'analyse est de 60 à 100 s. Leur plage de détection se situe entre 5 et 300 ppb, avec une exactitude de ± 5 ppb ou $\pm 10\%$ de la valeur mesurée. La différence de mesure par rapport aux appareils à base de chimiluminescence (appareils de référence) est comprise entre $\pm 4 - 10$ ppb. Ces résultats sont considérés par la plupart des utilisateurs comme cliniquement acceptables.
- Contrairement aux appareils à base de chimiluminescence, il n'est pas possible d'étalonner les appareils électrochimiques avant la mesure. Chaque appareil contient un capteur remplaçable qui doit être changé tous les un à deux ans, après un certain nombre de mesures spécifié par le fabricant. En absence de l'étalonnage, il est important de noter que les performances de ces appareils peuvent changer avec le temps ou lorsqu'un capteur est remplacé.

➔ Valeurs de référence et seuils permettant l'ajustement des traitements

Trois documents traitent de ce sujet qui vise à définir les valeurs basses (normales ou physiologiques) et les valeurs élevées (pathologiques). Il s'agit du standard technique élaboré par l'ERS analysé ci-dessus (14) et des deux RBP identifiées ayant retenu, avec une recommandation conditionnelle et associée à un faible niveau de preuve, la mesure de la FeNO en routine (27, 28)⁵⁷.

Le standard technique de l'ERS de 2017 indique pour sa part, que pour l'évaluation de l'efficacité des traitements anti-inflammatoires, le plus utile serait de déterminer la « meilleure » valeur individuelle pour chaque patient, c'est-à-dire la meilleure valeur qui pourrait être atteinte grâce au traitement compte tenu des caractéristiques de ce patient (niveau d'élévation avant traitement...). Il

⁵⁷ Pour information, la place de la mesure de la FeNO pour l'ajustement des traitements de l'asthme selon les différentes RBP est présentée en Annexe 5 de la Note de cadrage de cette évaluation (1).

reprend également certaines valeurs proposées par la Société thoracique américaine en 2011 pour prédire la réponse au traitement anti-inflammatoire : cette société estimait ainsi qu'une valeur supérieure à 50 ppb chez l'adulte et à 35 ppb chez l'enfant signalait la présence d'une inflammation éosinophilique (pouvant répondre à ce traitement), tandis qu'une valeur inférieure à 25 ppb chez l'adulte et 20 chez l'enfant signalait l'absence probable d'une telle inflammation (et de réponse du traitement). À noter cependant que ces valeurs ont été remises en question dans la version de 2021 des RBP de cette société (28).

En effet, ces RBP (28) constatent d'une part que les études publiées depuis la version de 2011 ont utilisé d'autres valeurs que celles recommandées, et d'autre part tiennent compte de la variabilité phénotypique inhérente à l'asthme. En conséquence, elles estiment que « les preuves disponibles actuellement ne suffisent pas pour recommander des seuils spécifiques pour enclencher des actions comme la mise en route ou l'augmentation de la dose des corticoïdes inhalés ».

En 2020, d'autres RBP, celles du *National Heart Lung and Blood Institute* (27) arrivaient à la même conclusion de ne pas avoir pu établir les seuils de la FeNO à partir desquels devraient être ajustés les traitements.

4. Synthèse des positions individuelles des experts

La consultation du groupe d'experts s'est déroulée selon les modalités décrites dans le chapitre 2.4. L'intégralité du compte rendu de la réunion du groupe d'experts est présentée en Annexe 10. La composition du groupe de travail est-elle précisée page 42. La partie ci-après est une synthèse des principaux points issus de la réunion.

a) En ce qui concerne les données de la littérature sur la valeur ajoutée de la mesure de la FeNO :

- Pour ce qui est des **adultes**, les experts se sont accordés sur le fait que les différences de doses moyennes journalières de corticoïdes inhalés en faveur de la mesure de la FeNO retrouvées à six et neuf mois dans la seule étude évaluant l'apport de la mesure pour l'**ajustement de corticoïdes inhalés** ne sont pas cliniquement pertinentes. Il s'agit, pour rappel, du seul résultat statistiquement significatif de cette étude. De plus, deux experts sur trois qui se sont prononcés sur la question, ont précisé que les traitements reçus par les patients avant leur inclusion dans cette étude ne correspondent pas à la pratique en France, ce qui limite par conséquent la transposabilité de ses résultats.
- Toujours chez les adultes, selon la majorité des experts (sept sur huit ayant répondu à la question), la diminution de la dose médiane cumulée de corticoïdes oraux retrouvée à six mois, en faveur de la mesure de la FeNO, dans la seule étude évaluant principalement l'apport de la mesure pour l'**ajustement de corticoïdes oraux**, est cliniquement pertinente. Cependant, les experts se sont accordés sur le fait que les résultats de cette étude sont aussi difficilement transposables, tout du moins actuellement, à la pratique courante en France, du fait d'un suivi particulier des patients dans le groupe FeNO (réalisé par les patients eux-mêmes) et très intensif avec un ajustement du traitement toutes les semaines. En ce qui concerne les résultats de cette étude sur la diminution de la dose de corticoïdes inhalés, également en faveur de la mesure de la FeNO, selon un expert la différence observée n'est pas cliniquement pertinente, selon un autre elle ne peut pas être jugée, compte tenu de l'absence de précision dans l'article sur le médicament exact utilisé.
- Pour ce qui est des **enfants**, plusieurs experts ont indiqué que les différences entre les protocoles des études (sévérité de la maladie chez les patients inclus, stratégies thérapeutiques et algorithmes d'ajustement des traitements utilisés, seuil de la FeNO conduisant à un ajustement du traitement, les définitions des exacerbations etc.) rendent la comparaison de leurs résultats complexe. Cela est particulièrement le cas pour les critères de jugement portant sur les exacerbations. Ainsi, l'hétérogénéité entre les études incluses dans la méta-analyse sur le nombre de patients, avec ou moins une exacerbation à 12 mois, fragilise en effet les conclusions qui peuvent en être tirées, mais cela aurait été également le cas si une synthèse narrative avait été faite à la place. En ce qui concerne les résultats sur le taux d'exacerbations à 12 mois, les experts se sont accordés sur le fait que la différence retrouvée dans la seule étude avec un résultat statistiquement significatif ne peut pas être considérée comme cliniquement pertinente en raison d'une définition imprécise des exacerbations dans cette étude.

En ce qui concerne les résultats sur la dose de corticoïdes inhalés, les experts ont indiqué que les résultats retrouvés dans les études en défaveur de la mesure de la FeNO (suggérant une augmentation de dose de corticoïdes inhalés suite à un ajout de la mesure de la FeNO) ne correspondent pas aux observations qu'ils ont pu faire dans leur pratique, où la mesure leur sert principalement pour diminuer les doses de ces médicaments.

Enfin, en ce qui concerne les deux derniers critères de jugement analysés (ACT et VEMS), les experts ont indiqué ne pas être surpris par l'absence de différences statistiquement significatives dans les études, puisque de précédentes études avaient déjà identifié un manque de corrélation entre la mesure de la FeNO et le score de contrôle ACT et avaient rarement mis en évidence des améliorations cliniquement pertinentes du VEMS.

En conclusion, plusieurs experts ont souligné le fait que les données publiées ne permettent pas de conclure à une valeur ajoutée de la mesure de la FeNO dans la population générale (adulte ou pédiatrique).

b) Au regard de leur expérience :

En ce qui concerne la place de cette mesure pour l'ajustement des traitements de l'asthme⁵⁸, les experts estiment qu'elle peut être utilisée chez les patients **atopiques**⁵⁹, **avec un asthme non-contrôlé ou sévère** adultes et enfants, comme **outil complémentaire** pour **ajuster les doses** de corticoïdes inhalés (chez les adultes et les enfants), et de corticoïdes oraux (chez les adultes) dans des **situations de doute**, par exemple lorsque les résultats des autres examens ne sont pas univoques ou, selon certains experts, pour des situations spécifiques comme la toux équivalent d'asthme (l'asthme à toux chronique). Cette affirmation a reçu une cotation médiane de 8 de la part des experts (sept ont voté entre 7 et 9 ; deux ont voté 4 et 6 ; deux ont choisi le vote « sans opinion »⁶⁰).

Pour cette situation, les experts précisent qu'il n'y a pas de littérature ayant objectivé l'apport de cet examen.

Selon certains experts, la mesure de la FeNO peut également être utilisée dans les situations suivantes : chez les adultes et les enfants en cas de suspicion de corticorésistance ; chez certains enfants, comme outil complémentaire pour conforter les décisions de décroissance ou d'arrêt de traitement et enfin, chez les adultes et les enfants, lorsque se pose la question de l'arrêt des anticorps monoclonaux⁶¹.

Par ailleurs, l'expert patient a confirmé que la mesure de la FeNO a permis d'affiner son traitement à l'hôpital. Les experts professionnels de santé ont affirmé que la mesure était bien acceptée par leurs patients. Un expert pédiatrique a cependant attiré l'attention sur le fait que cette mesure n'était pas toujours facilement réalisable chez les jeunes enfants (assez difficile à réaliser chez les moins de huit ans et pratiquement impossible chez les moins de six ans).

En ce qui concerne sa sécurité, tous les experts ont confirmé l'innocuité de la mesure.

⁵⁸ Il est à noter que les experts ont également évoqué des indications autres que l'ajustement de traitement *stricto sensu* comme l'évaluation de l'observance [qui n'a pas été retenue pour l'évaluation au stade de cadrage en raison des preuves disponibles très limitées (encore moins que pour l'indication relative à l'ajustement des traitements *stricto sensu*) et contradictoires] ou le phénotypage des patients. Ces éléments sont présentés dans le compte rendu in extenso (Annexe 10) mais ne sont pas repris dans cette synthèse.

⁵⁹ Il est à noter que, lors de la validation de ce compte-rendu, trois experts ont suggéré de remplacer le terme « patients atopiques » par « patients avec une inflammation de type 2 », l'un proposant aussi la formulation « patients avec un asthme allergique et/ou éosinophilique »).

⁶⁰ Les experts ont été invités à attribuer une cotation à cette affirmation, en utilisant une échelle numérique discrète graduée de 1 à 9. La valeur 9 permet de signifier que l'affirmation proposée convient parfaitement (accord) ; la valeur 1 permet à l'inverse de signifier que l'affirmation proposée ne convient absolument pas (désaccord) ; les valeurs 2 à 8 traduisent quant à elles l'ensemble des positions intermédiaires. Chaque expert peut ainsi exprimer son **accord** avec l'affirmation formulée au travers des **valeurs 7 à 9**, son **incertitude** au travers des valeurs **4 à 6** et son **désaccord** au travers des valeurs **1 à 3**. Enfin, à ces valeurs s'ajoute une possibilité de réponse « sans opinion », si l'expert estime que l'affirmation dépasse son champ de compétence.

⁶¹ Cependant, il a été rappelé, lors de la réunion du groupe d'experts, qu'aucune étude contrôlée randomisée étudiant l'utilisation de la mesure de la FeNO pour l'ajustement des traitements par anticorps monoclonaux n'a été identifiée.

Enfin, les experts se sont accordés sur le fait qu'il n'y a pas actuellement ni de valeur seuil (permettant de désigner une valeur élevée de la FeNO) ni de valeur désignant une variation significative de la FeNO (en pourcentage ou en valeur absolue) définies et utilisées de manière consensuelle. Il a été évoqué lors de la discussion qu'une variation de ± 20 ppb pourrait être considérée comme assez significative.

c) En ce qui concerne les conditions de réalisation de la mesure de la FeNO :

- La majorité des experts a trouvé que les conditions de réalisation étaient bien décrites dans le rapport d'évaluation. Il a été suggéré de décrire davantage les particularités de la réalisation de la mesure dans la population pédiatrique.
- La majorité des experts a indiqué utiliser les appareils électrochimiques⁶² dans leur pratique.
- Tous les experts ont confirmé réaliser au moins deux mesures de la FeNO à leurs patients lors d'une consultation⁶³.
- Concernant les facteurs pouvant influencer les résultats de la mesure de la FeNO et devant être mentionnés dans le rapport, les experts ont cité la rhinite allergique, la consommation de tabac juste avant la mesure et le temps entre deux mesures (en cas de mesures répétées).
- Les experts se sont accordés sur le fait qu'une personne suffisait pour la réalisation de la mesure (professionnel médical ou paramédical). L'interprétation des résultats de la mesure quant à elle doit être faite par un médecin.
- Concernant l'environnement nécessaire pour la réalisation de la mesure, les experts ont indiqué qu'elle pouvait être réalisée en salle d'EFR ou en cabinet de consultation. Selon plusieurs experts, des préconisations doivent être prises afin d'éviter l'accumulation du NO ambiant qui fausserait les résultats de la mesure). À noter cependant que les avis des experts divergeaient sur la nécessité de mesurer ou pas le NO ambiant dans la salle. Par ailleurs, certains experts ont évoqué l'importance d'un environnement calme et de mobilier adapté (chaise ajustable par exemple). Enfin, le matériel suivant a été mentionné : embout buccal, pince nez, raccord, filtre antimicrobien, ordinateur, masque pour l'opérateur. L'expert patient a souligné que les animations permettant aux patients de garder leur débit expiratoire constant sont d'une grande aide pour la réalisation de la mesure.
- Selon les experts, les informations suivantes doivent figurer sur le compte rendu des résultats de la mesure :
 - identité du patient, date du test, âge avec date de naissance, le sexe, la taille, le poids, l'origine ethnique du patient ;
 - tabagisme, traitement en cours, pathologie infectieuse en cours, activité physique avant mesure ;
 - chaque résultat des mesures du FeNO réalisées le jour de l'examen, moyenne des mesures et coefficient de variation⁶⁴. Idéalement valeur enregistrée lors du dernier examen (date précédente) et variation par rapport à la mesure du jour ;
 - le débit expiratoire utilisé, la machine et la technique utilisées et leur précision. Dernière calibration ou nombre de mesures d'un appareil électrochimique.
- Selon la majorité des experts, une formation à la réalisation de la mesure de la FeNO est nécessaire, avec les points suivants à enseigner :

⁶² Pour rappel, il existe deux types d'appareils de mesure de la FeNO : appareils à chimiluminescence et appareils électrochimiques.

⁶³ Pour information, il s'agit d'un point pas entièrement consensuel selon les standards techniques analysés en réponse à la question sur les conditions de réalisation.

⁶⁴ Il est à noter que, lors de la validation du compte-rendu, un expert a jugé ce point discutable car non fait pour les autres EFR.

- les facteurs pouvant influencer la mesure ;
- la calibration de l'appareil (pour les appareils à chimiluminescence, le changement de capteur ;
- la vérification du bon débit expiratoire ;
- la sélection des plateaux à analyser (pour les appareils à chimiluminescence) ;
- la détection des potentielles anomalies de mesure ;
- les bonnes pratiques d'interprétation des résultats ;
- savoir expliquer la mesure à différents publics.

Il a été mentionné qu'il existe actuellement en France une formation aux EFR pédiatriques qui comprend une formation sur la réalisation de la mesure de la FeNO.

- Enfin, concernant leur expérience pratique avec différents appareils de mesure, certains experts ont indiqué ne pas avoir rencontré de problèmes avec les appareils électrochimiques, qu'ils trouvent de manière générale fiables. D'autres experts qui ont à la fois de l'expérience avec des appareils électrochimiques et à chimiluminescence ont indiqué trouver les appareils électrochimiques moins précis.

5. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Sept organismes professionnels (OP) et deux associations de patients (AP) ont été sollicités par la HAS dans le cadre de cette évaluation (voir Annexe 4 pour la liste de l'ensemble des parties prenantes (PP) sollicitées). La consultation s'est déroulée selon les modalités décrites dans le chapitre 2.5.

Les deux AP (Association Asthme et allergies ; Association des Asthmatiques Sévères) ainsi que quatre OP (La Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie ; Le Conseil National Professionnel de Pédiatrie ; Le Collège de la médecine générale ; La Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie) ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé. Un OP (Le Conseil National Professionnel d'Allergologie) a indiqué ne pas avoir de remarques sur le rapport. Deux OP (Le Conseil National Professionnel Infirmier ; Le Conseil National Professionnel des Infirmier.e.s en Pratique Avancée) ont indiqué ne pas pouvoir participer à la consultation.

Les éléments de réponse apportés par les parties prenantes sont synthétisés ci-dessous. Leurs réponses *in extenso* sont présentées en Annexe 11 de ce rapport.

- Concernant la clarté et la lisibilité du rapport, les PP l'ont trouvé clair et précis. Un OP a apporté quelques précisions contextuelles, qui ont été prises en compte.
- Toutes les PP ont considéré que le rapport reflète bien l'état des connaissances actuelles sur la valeur ajoutée de la mesure de la FeNO pour l'ajustement des traitements de l'asthme.

Une des AP a cependant précisé que, bien que le rapport soit complet en ce qui concerne l'ajustement des traitements par corticoïdes inhalés ou oraux, selon cette association il est fait peu mention dans le rapport de l'asthme sévère et du rôle de la mesure de la FeNO dans l'ajustement des traitements par anticorps monoclonaux (chez les patients adultes⁶⁵⁶⁶).

- Toutes les PP ayant répondu à la question ont confirmé que les seuils d'interprétation de la FeNO ne sont pas encore définis et restent à être établis.
- Les quatre OP n'ont pas eu de remarques complémentaires au sujet des conclusions provisoires du rapport. En plus de détail, deux OP ont souligné l'adéquation des conclusions avec les données exposées (l'un d'entre eux rappelant l'hétérogénéité des essais disponibles notamment en ce qui concerne les populations d'asthmatiques incluses), et un autre OP a indiqué que les données disponibles à ce jour (pour la population pédiatrique⁶⁷) ne montrent pas la pertinence de cet examen. Les AP ont quant à elles souligné néanmoins le besoin d'outils complémentaires dans l'ajustement des traitements de l'asthme. En effet, ces traitements ayant beaucoup d'effets secondaires et étant pris sur le long terme, selon les AP, tout outil pouvant aider les médecins à mieux ajuster les traitements est considéré primordial pour les patients. Les deux AP souhaitent que la mesure de la FeNO soit prise en charge à ce titre. L'une a précisé davantage que l'asthme est une maladie hétérogène et que la mesure de la FeNO n'aura pas la même utilité chez tous les patients, mais que, selon cette AP, elle serait très utile chez les patients qui présentent une orientation éosinophilique/ allergique (environ 50 à 75 % de patients asthmatiques).

⁶⁵ Cette AP s'est prononcée uniquement sur la population adulte.

⁶⁶ La HAS rappelle qu'aucune étude portant sur l'ajustement (arrêt) des traitements par anticorps monoclonaux n'a été retrouvée par la recherche bibliographique et que pour cette raison il n'a pas été possible d'évaluer le rôle de la mesure de la FeNO dans cette situation.

⁶⁷ Les réponses de cet OP portent sur la population pédiatrique uniquement.

- En ce qui concerne la description des conditions de réalisation, les PP n'ont pas apporté de complément à l'exception d'un OP qui a indiqué que la place du pince-nez chez les enfants devrait être mieux étudiée. Par ailleurs, un OP et une AP ont indiqué avoir apprécié la description des bonnes pratiques de réalisation de la mesure dans le rapport, considérant que cela pourrait aider à standardiser les pratiques. L'AP a par ailleurs signalé que selon des retours de certains de ces membres, la mesure de la FeNO ne semble pas toujours réalisée de façon optimale.
- Enfin, concernant les perspectives, toutes les PP se sont accordées sur le besoin de disposer d'outils supplémentaires pour l'ajustement des traitements de l'asthme, ce qui justifierait de poursuivre les études sur la mesure de la FeNO. Deux OP pédiatriques ont précisé qu'il serait intéressant d'étudier en particulier la population spécifique des enfants atteints d'un asthme sévère et l'ajustement des anticorps monoclonaux chez ces patients. Un autre OP a précisé qu'il serait également nécessaire de discuter de l'applicabilité de cette mesure dans les différentes structures de soins. Selon cet OP, une partie des études à venir devrait être menées en soins ambulatoires afin de permettre une bonne transposition de leurs résultats. Un dernier OP a rappelé que, selon lui, l'utilisation de la mesure de la FeNO dans l'ajustement thérapeutique des patients asthmatiques ne se justifiant que chez des patients asthmatiques ayant une inflammation de type 2, il serait nécessaire de phénotyper les patients avant inclusion dans les essais afin d'éviter tout biais de sélection et d'interprétation des résultats. À noter que cet OP a également évoqué d'autres pistes pour l'utilisation de la mesure de la FeNO dans l'asthme (dans d'autres indications). Enfin, une AP a rappelé l'importance d'intégrer la mesure de la qualité de vie du patient dans toute nouvelle étude (sur la population adulte)⁶⁸.

⁶⁸ Cette AP s'est prononcée uniquement sur la population adulte.

6. Conclusion

Au total, les différentes données recueillies lors de cette évaluation (analyse critique de la littérature, position individuelle d'experts (pneumologues, allergologues, pédiatres, techniciens d'EFR et patients) et point de vue d'organismes professionnels [conseils nationaux professionnels et sociétés savantes, de ces mêmes spécialités] et d'associations de patients et d'usagers) sont les suivantes :

a) Deux études pour la population **adulte** :

- l'une, qui a porté sur l'ajustement de la **corticothérapie inhalée**, a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la diminution de la dose journalière de corticoïdes inhalés, sans différences sur d'autres paramètres liés au contrôle de l'asthme (symptômes ou fonction respiratoire), mais qui n'avait pas mesuré le nombre d'exacerbations ni la qualité de vie ; le tout avec un protocole à haut risque de biais et n'ayant pas précisé quel était son critère principal de jugement ; et enfin, selon les experts consultés, la différence de doses de corticoïdes inhalés retrouvée dans l'étude n'est pas cliniquement pertinente et la stratégie thérapeutique utilisée dans l'étude ne correspond pas à la pratique en France ;
- l'autre, qui a porté principalement sur l'ajustement de la **corticothérapie orale**, a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du suivi incluant la mesure de la FeNO en ce qui concerne la diminution de la dose cumulée de corticoïdes oraux, sans différence dans le maintien du contrôle de l'asthme ni la qualité de vie ; le tout avec un protocole à haut risque de biais et des limites méthodologiques ; cette diminution de dose ayant été jugée cliniquement pertinente par les experts qui notent toutefois que ces résultats sont difficilement transposables dans la pratique française actuelle, du fait d'une prise en charge particulière des patients dans le groupe FeNO.

b) Sept études pour la population **pédiatrique**⁶⁹ :

- elles ont des protocoles hétérogènes notamment en ce qui concerne la sévérité de la maladie des patients inclus, les thérapeutiques utilisées, les algorithmes d'ajustement des traitements (notamment sur deux points : le rôle de la mesure de la FeNO et le seuil de cette mesure conduisant à un ajustement) et les définitions des exacerbations ; cet ensemble rendant toute comparaison et synthèse de leurs résultats complexe ;
- elles présentent un risque global de biais incertain ou élevé ;
- elles n'ont pu être colligées en méta-analyses (principale et exploratoires) que pour un seul critère de jugement, le nombre de patients avec au moins une exacerbation à 12 mois, ces méta-analyses n'ayant pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux stratégies de suivi (avec ou sans la FeNO), avec cependant une hétérogénéité importante fragilisant ainsi les conclusions de ces méta-analyses (et de toute synthèse narrative qui aurait pu être réalisée) ;
- elles ne permettent également pas de conclure à une différence en faveur de la mesure de la FeNO à l'issue des synthèses narratives réalisées pour les autres critères de jugement, avec l'absence de différence statistiquement significative pour l'amélioration des symptômes de l'asthme

⁶⁹ Ces études se sont principalement intéressées à l'ajustement de la corticothérapie inhalée mais les stratégies étudiées prévoyaient également le recours à d'autres médicaments (bêta-agonistes à courte ou longue durée d'action, antagonistes des récepteurs des leucotriènes etc.) ; il n'a cependant pas été possible de présenter les résultats de manière séparée pour chacun des traitements, uniquement de manière groupée. Il est à noter qu'aucune étude portant sur l'ajustement (arrêt) des différents anticorps monoclonaux n'a été retrouvée.

(exprimés à travers le score ACT) ou de la fonction respiratoire (exprimée à travers le VEMS), avec des résultats divergents pour le taux d'exacerbations à 12 mois (dont le seul résultat statistiquement significatif -mais sur un critère de jugement secondaire- n'a pas été jugé cliniquement pertinent par les experts) et la dose de corticoïdes inhalés (exprimée à travers plusieurs paramètres) ;

- elles ne présentent aucun résultat concernant la qualité de vie.

- c) L'indication retenue par les experts consultés, à savoir comme outil complémentaire pour aider dans des situations de doute à ajuster les doses de corticoïdes inhalés (chez les adultes et les enfants) et de corticoïdes oraux (chez les adultes) chez des patients atopiques⁷⁰ avec un asthme non-contrôlé ou sévère, l'a été sur leurs expériences professionnelles et en l'absence de données publiées (cette situation ne faisant pas, de plus, l'objet d'études en cours).
- d) Selon la littérature analysée et la position des experts et le point de vue des parties prenantes, consultés, il n'y a pas actuellement de valeurs seuils de la FeNO définies et utilisées de manière consensuelle à partir desquels les traitements de l'asthme devraient être ajustés.
- e) Pour rappel, sur les huit recommandations de bonne pratique identifiées pour réaliser la note de cadrage de cette évaluation, seules deux (en l'occurrence nord-américaines) retiennent la mesure de la FeNO pour une utilisation en routine, et ceci de manière conditionnelle et avec un faible niveau de preuve ; les recommandations françaises ne retenant pas, elles, cette mesure.

Ces éléments ne permettent donc pas de mettre en évidence une valeur ajoutée de la mesure de la FeNO, utilisée en complément de la stratégie standard, dans l'ajustement des différents traitements de l'asthme dans la population adulte ou pédiatrique.

Constatant le besoin d'un outil complémentaire pour ajuster les traitements de l'asthme qui sont lourds (traitement au long cours, effets secondaires) pour traiter une maladie qui est complexe, la HAS encourage la réalisation d'études portant sur la mesure de la FeNO afin d'obtenir des données permettant d'objectiver et de mesurer l'impact de cette mesure sur les patients, ainsi que de définir les seuils d'interprétations de la mesure, dans le cadre de pratiques similaires à la pratique française. Ces études devraient porter sur l'utilisation de la mesure de la FeNO comme outil complémentaire pour l'ajustement (arrêt) des anticorps monoclonaux chez les asthmatiques sévères (compte tenu de l'absence totale d'études dans cette population) ainsi que, pour ce qui est de l'ajustement de la corticothérapie, sur l'indication mentionnée par les experts, à savoir comme outil complémentaire pour aider dans des situations de doute les cliniciens à ajuster les doses de corticoïdes inhalés (chez les adultes et les enfants) et de corticoïdes oraux (chez les adultes) chez des patients avec un asthme non-contrôlé ou sévère.

⁷⁰ Il est à noter que, lors de la validation du compte-rendu de la réunion d'experts, trois experts ont suggéré de remplacer le terme « patients atopiques » par « patients avec une inflammation de type 2 », l'un proposant aussi la formulation « patients avec un asthme allergique et/ou éosinophilique »).

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) pour l'ajustement du traitement de l'asthme. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/cadrage_mesure_no_asthme_ajustement_traitement.pdf
2. Le Brun M, Justet A, Taillé C. Asthme (en dehors de l'asthme aigu). Encycl Méd Chir-Médecine Akos 2022;25 [Article 6-0905](4):1-11.
3. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.004>
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. Fontana: GINA; 2022.
<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
5. Mahay G, Le Brun M, Taille C. Les exacerbations d'asthme chez l'adulte : prévenir et guérir. Presse Med 2019;48(3 Pt 1):303-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.001>
6. Société de pneumologie de langue française, Société pédiatrique de pneumologie et allergologie, Raherison-Semjen C, Guilleminault 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 courte. Rev Mal Respir 2021;38(10):e1-e13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2021.08.004>
7. Société de pneumologie de langue française, Société pédiatrique de pneumologie et allergologie, Raherison-Semjen C, Guilleminault 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2021.08.002>
8. Société de pneumologie de langue française, Raherison 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) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Rev Mal Respir 2016;33:279-325.
9. 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.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X\(20\)89843-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X(20)89843-0)
10. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(8):912-30.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>
11. 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.
<http://dx.doi.org/10.12699/jfvp.4.11.2013.16>
12. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.983>
13. 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.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
14. Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Hogman M, Olin AC, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. The European respiratory journal 2017;49(4).
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00965-2016>
15. Truong-Thanh T, Vo-Thi-Kim A, Vu-Minh T, Truong-Viet D, Tran-Van H, Duong-Quy S. The beneficial role of FeNO in association with GINA guidelines for titration of inhaled corticosteroids in adult asthma: A randomized study. Adv Med Sci 2020;65(2):244-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2020.03.001>
16. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Moller GM, Sont JK, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. Thorax 2011;66(6):514-20.
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.153411>
17. Dinh-Thi-Dieu H, Vo-Thi-Kim A, Tran-Van H, Tang-Thi-Thao T, Duong-Quy S. Study of the beneficial role of exhaled nitric oxide in combination with GINA guidelines for titration of inhaled corticosteroids in children with asthma. J Breath Res 2020;14(2).
<http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ab6809>
18. Morphew T, Shin HW, Marchese S, Pires-Barracosa N, Galant SP. Phenotypes favoring fractional exhaled nitric oxide discordance vs guideline-based uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;123(2):193-200.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.008>
19. Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, Hanssens LS, Pattyn L, Raes MM, et al. Exhaled nitric oxide in childhood

allergic asthma management: a randomised controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(7):624-31.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22873>

20. Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, Hanssens LS, Pattyn L, Raes MM, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial. *Supplement. Pediatr Pulmonol* 2014.

21. Pike K, Selby A, Price S, Warner J, Connett G, Legg J, et al. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: a randomised controlled trial. *The clinical respiratory journal* 2013;7(2):204-13.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2012.00306.x>

22. Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, Cingolani A, Spagnuolo C, Rapino D, et al. FeNO as a Marker of Airways Inflammation: The Possible Implications in Childhood Asthma Management. *J Allergy (Cairo)* 2010;2010.

<http://dx.doi.org/10.1155/2010/691425>

23. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Adding exhaled nitric oxide to guideline-based asthma treatment in inner-city adolescents and young adults: A randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372(9643):1065-72.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61448-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61448-8)

24. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Adding exhaled nitric oxide to guideline-based asthma treatment in inner-city adolescents and young adults: A randomized controlled trial. *Supplement. Lancet* 2008;372(9643).

25. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Jr., Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(9):855-62.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20455>

26. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2018;73(12):1110-9.

<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211540>

27. 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>

28. 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.

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202109-2093ST>

29. Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(8):1936-45.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24898>

30. Mayo Clinic Evidence-based Practice Center, Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, et al. The clinical utility of Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) in asthma management. *Comparative Effectiveness Review. Comparative Effectiveness Review* 2017;197(17).

31. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *The European respiratory journal* 2016;47(3):751-68.

<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01882-2015>

32. Gomersall T, Harnan S, Essat M, Tappenden P, Wong R, Lawson R, et al. A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(3):316-28.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23371>

33. Lu M, Wu B, Che D, Qiao R, Gu H. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(4):e347.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000347>

Participants

Groupe de travail

- Docteur Fabien BEAUFILS, pédiatre allergologue, CHU de BORDEAUX (33)
- Docteur Antoine BEURNIER, pneumologue, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE (94)
- Docteur Julie COTON, pédiatre, Hôpital Mutualiste, VILLEURBANNE (69)
- Docteur Bertrand DELAISI, pédiatre, Centre de pneumologie de l'enfant, BOULOGNE BILLANCOURT (92)
- Professeur Christophe DELCLAUX, pneumologue physiologiste, Hôpital universitaire Robert Debré, PARIS (75)
- Docteur Iulia-Cristina IOAN, pédiatre physiologiste, CHRU de NANCY, VANDOEUVRE-LES-NANCY (54)
- Madame Fanny, KOËT, technicienne de laboratoire aux explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Armand Trousseau, PARIS (75)
- Docteur Catherine LAMBLIN, pneumologue allergologue, Cabinet Pneumolys, RONCQ (59)
- Professeur Laurent PLANTIER, pneumologue, CHRU de TOURS (37)
- Docteur Gerardo VIZMANOS, pneumologue, Pôle Pédiatrique de Cerdagne, OSSEJA (63)
- Madame Ruth CHASSAING, représentante de patients, GUERANDE (44)

Pour rappel, le rôle des experts du groupe a consisté à commenter et compléter si besoin l'analyse de la littérature, réalisée par le chef de projet de la HAS, ainsi qu'à exprimer leurs positions individuelles sur les deux questions de l'évaluation. En pratique, chacun des experts a reçu avant la réunion une version provisoire du rapport d'évaluation (contenant les résultats de l'analyse de la littérature) et un questionnaire qui a servi de base d'échanges et de discussions durant la réunion.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus, ainsi que le Pr Michel CUCHERAT (PU-PH de Pharmacologie, faculté de médecine Laennec, Lyon) pour sa relecture et soutien statistique concernant les méta-analyses réalisées.

Abréviations et acronymes

ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ACQ	<i>l'Asthma Control Questionnaire</i>
AP	Associations de patients
BDCA	Bêta-agoniste à courte durée d'action
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSO	Corticostéroïdes oraux
DEP	Débit expiratoire de pointe
CVF	Capacité vitale forcée
ECR	Essais contrôlés randomisés
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FeNO	Fraction expirée du monoxyde d'azote
GINA	Global Initiative for Asthma
HAS	Haute Autorité de santé
MA	Méta-analyse
NO	Monoxyde d'azote
OP	Organismes professionnels
PICOTS	Patients, Intervention, Comparateurs, <i>Outcomes</i> pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études
PP	Partie prenante
ppb	<i>part per billion</i>
RBP	Recommandation de bonne pratique
RoB 2	<i>Risk of bias</i>
RS	revues systématiques
SEAP	Service Évaluation des Actes Professionnels
SP2A	Société pédiatrique de pneumologie et allergologie
SPLF	Société de pneumologie de langue française
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde

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

