



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Mesure du monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré

Mars 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	5
Résumé	6
1. La demande.....	7
2. Contexte	8
2.1 Prise en charge de l'asthme.....	8
2.1.1 Diagnostic positif de l'asthme (7)	8
2.1.2 Monitoring de l'asthme	9
2.2 Mesure du NO expiré comme marqueur de l'inflammation bronchique	13
2.2.1 Biologie du NO	14
2.2.2 NO et lésions oxydatives cellulaires.....	14
2.2.3 Technique de mesure de la fraction exhalée du NO (FeNO).....	14
2.2.4 Statut réglementaire des dispositifs de mesure du NO.....	15
3. Objectifs de l'évaluation.....	16
4. Méthodes d'évaluation	17
4.1 Recherche documentaire	17
4.2 Sélection des documents identifiés.....	17
4.3 Résumé	19
4.4 Analyse méthodologique de la littérature synthétique	20
5. Résultats de l'évaluation.....	21
5.1 Interprétation de la FeNO et valeurs de références.....	21
5.2 Utilité clinique de la mesure du NO dans le diagnostic de l'asthme	22
5.2.1 Revues systématiques	22
5.2.2 Rapports d'évaluation technologique	22
5.2.3 Recommandations de bonnes pratiques.....	26
5.2.4 Résultats d'essais cliniques contrôlés randomisés issus de la recherche bibliographique complémentaire	29
5.3 Intérêt du NO exhalé pour le monitoring de l'asthme.....	29
5.3.1 Revues systématiques	29
5.3.2 Rapport d'évaluation technologique	33
5.3.3 Recommandations de bonnes pratiques.....	35
5.3.4 Résultats d'essais cliniques contrôlés randomisés issus de la recherche complémentaire	37
6. Synthèse et conclusions.....	41
Annexe 1. Recherche documentaire.....	43
Annexe 2. Grille AGREE II.....	46
Annexe 3. Analyse critique et qualité méthodologique des recommandations identifiées avec la grille AGREE II	47
Annexe 4. Résultats de l'analyse critique des recommandations identifiées	48
Annexe 5. Résultats des recommandations retenues sur la mesure de la FeNO en fonction des indications (diagnostic ou monitoring) revendiquées	50
Annexe 6. Niveau d'évidence et gradation des conclusions utilisées dans les recommandations sélectionnées	54
Annexe 7. La grille AMSTAR	60
Annexe 8. Analyse critique et qualité méthodologique des méta-analyses et revues systématiques identifiées avec la grille AMSTAR	62
Annexe 9. Présentation des résultats des méta-analyses identifiées	63
Annexe 10. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies HTA INAHTA	69

Annexe 11. Présentation des résultats des rapports d'évaluation technologique du NICE	70
Annexe 12. Liste des tableaux	72
Références	73
Fiche descriptive	76

Abréviations et acronymes

AFSSaPS	...Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANAESAgence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ATS <i>American Thoracic Society</i>
BTS <i>British Thoracic Society</i>
CCAMClassification commune des actes médicaux
cf.confer
CTS <i>Canadian Thoracic Society</i>
DEPDébit expiratoire de pointe
EFRExploration fonctionnelle respiratoire
ERS <i>European Respiratory Society</i>
ESPSEnquête santé et protection sociale
FDA <i>Food and Drug Administration</i>
FeNOFraction de monoxyde d'azote mesurée dans un débit de gaz expiré
GINA <i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i>
ICSI <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
IRDESInstitut de recherche et documentation en économie de la santé
LBALavage bronchoalvéolaire
MAMéta-analyse
NHLBI <i>National Heart, Lung and Blood Institutes of Health</i>
NICE <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOMonoxyde d'azote
ppbPart par milliard
SIGN <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SPLFSociété de pneumologie de langue française
TVOTrouble ventilatoire obstructif
VEMSVolume expiratoire maximal seconde

Résumé

Objectif(s)

L'objectif de ce rapport est l'évaluation de l'utilité clinique de la mesure de la FeNO dans la stratégie de prise en charge de l'asthme (diagnostic et monitoring) chez les adultes et les enfants.

Méthode

La méthode d'évaluation retenue pour répondre à cette demande est basée sur une analyse de cohérence entre les données de la littérature synthétique incluant les méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques internationales, les revues systématiques de la littérature ainsi que les rapports des agences d'évaluation technologique sur la technique. L'objectif étant de vérifier que les résultats de cette analyse soutiennent la demande formulée.

Résultats

En résumé, sur la base du rapport d'évaluation technologique du NICE et quatre recommandations retenues pour la place de la mesure du NO dans la stratégie diagnostique :

- il n'y a pas de seuil validé de la FeNO utilisé pour le diagnostic de l'asthme, le seuil optimal de FeNO pour le diagnostic de l'asthme variait entre les études ;
- d'après le rapport d'évaluation technologique du NICE, la mesure de la FeNO est toutefois considérée comme une option pour aider au diagnostic de l'asthme chez l'adulte et l'enfant ;
- pour les quatre recommandations de bonnes pratiques analysées, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure avec certitude si la mesure du NO exhalé est utile cliniquement pour le diagnostic de l'asthme par rapport au bilan standard.

En résumé, sur la base du rapport d'évaluation technologique du NICE, des méta-analyses, des recommandations de bonnes pratiques et des deux RCT retenus pour cette indication :

- les méta-analyses n'ont pas permis de conclure à une amélioration significative des taux d'exacerbations de l'asthme, ni des scores de symptômes quand la prise en charge était guidée par la mesure de la FeNO. L'ajustement du traitement par corticothérapie en fonction des niveaux de FeNO n'avait pas démontré son efficacité pour le monitoring de l'asthme chez les adultes et les enfants ;
- le NICE conclut pour sa part que la gestion de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO permettrait de réduire le taux d'exacerbation chez les adultes ; la mesure de la (FeNO) est envisagée dans cette recommandation comme une option pouvant conforter les décisions thérapeutiques dans la prise en charge symptomatique de l'asthme ;
- les résultats de l'analyse des essais cliniques issus de la recherche bibliographique complémentaire ne permettent pas de conclure quant à la place de la mesure du NO dans la prise en charge de l'asthme ;
- pour quatre des six recommandations examinées, en l'état actuel des connaissances, la mesure de la FeNO ne peut pas être recommandée pour décider de l'initiation ou de l'arrêt du traitement par les corticoïdes inhalés chez les patients asthmatiques. Les recommandations favorables ne sont pas gradées et reposent toutes sur un avis d'experts.

Conclusion

Les données de la littérature synthétique disponibles sont convergentes :

- elles ne permettent pas de conclure à la valeur ajoutée clinique de la pratique de ce test diagnostique dans la stratégie de prise en charge des patients asthmatiques ;
- et ne permettent pas de déterminer l'intérêt de la mesure du NO dans le suivi de l'asthme chez l'enfant et l'adulte.

Les données actuelles publiées ne sont donc pas suffisamment probantes pour préconiser la prise en charge de la mesure du NO pour le diagnostic ou le suivi de l'asthme par la collectivité.

1. La demande

La demande émane de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Elle porte sur l'évaluation de l'acte de mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré pour détecter et quantifier l'inflammation bronchique (inflammation pulmonaire).

L'objectif du demandeur est l'inscription de cet acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Les techniques de mesures de l'inflammation bronchique existantes peuvent être regroupées en deux catégories : les techniques dites invasives dont la bronchoscopie, le comptage des cellules inflammatoires et la mesure de l'activité inflammatoire sur biopsies bronchiques et sur lavage bronchoalvéolaire (LBA), et les techniques non invasives développées pour évaluer l'inflammation des voies respiratoires, il s'agit de l'expectoration induite et de la mesure du monoxyde d'azote exhalé dans l'air expiré.

Selon le demandeur, par rapport aux techniques d'explorations fonctionnelles respiratoires existantes, la mesure du NO dans l'air expiré serait la méthode la plus adaptée à la pratique clinique permettant la détection d'une inflammation des voies aériennes car non invasive pour le patient, facile à réaliser pour le personnel de santé (technicien d'explorations fonctionnelles respiratoires et/ou médecin), et reproductible. Cette méthode s'adresserait à tout patient porteur d'une affection inflammatoire des voies aériennes chez qui la détection et l'évaluation quantitative de l'inflammation par le biais de la mesure du NO dans l'air expiré constituerait une aide au diagnostic, au pronostic et au suivi thérapeutique de la maladie. L'asthme est la première maladie intéressée par la mesure du NO dans l'air expiré, de par sa prévalence, l'importance physiopathologique de l'inflammation bronchique, et le rôle thérapeutique prépondérant des glucocorticoïdes (inhalés et oraux) utilisés dans sa prise en charge. D'autres maladies beaucoup plus rares, comme l'atteinte interstitielle pulmonaire de la sclérodémie systémique secondaire à une inflammation alvéolaire, pourraient également bénéficier de la mesure du NO dans l'air expiré.

Une mise au point et position de la SPLF¹ (Société de pneumologie de langue française) sur la place de la mesure du NO expiré dans l'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme serait en phase finale d'élaboration.

¹ A la date de la publication de cet argumentaire, cette mise au point de SPLF n'est pas encore publiée.

2. Contexte

Selon les résultats du rapport « L'asthme en France : prévalence, contrôle et déterminants » publié par l'IRDES (Institut de recherche et documentation en économie de la santé) en janvier 2011 et ceux issus de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) réalisée dans la population générale en 2006 (1), 6,25 millions de personnes en France métropolitaine déclarent avoir souffert d'asthme à un moment quelconque de leur vie et 4,15 millions continuent à en souffrir, soit 6,7 % de la population. La prévalence de l'asthme cumulatif (patients ayant souffert d'asthme au moins une fois pendant leur vie) est de 10,2 % [9,7-10,6].

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique et une contraction anormale des muscles lisses bronchiques. Sur le plan clinique, l'obstruction bronchique se traduit par des épisodes récidivants de toux, de sifflements, de difficultés respiratoires (dyspnée) et, dans les formes les plus graves, par une détresse respiratoire. Ces épisodes sont habituellement marqués par une obstruction bronchique, variable, souvent intense, généralement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement (2).

L'obstruction bronchique est liée à trois mécanismes principaux qui interviennent à des degrés divers en fonction de la sévérité de l'asthme, du type et de la durée de la crise : la contraction des muscles lisses bronchiques, l'inflammation de la paroi bronchique (œdème, remaniement de la structure bronchique avec infiltration par des cellules inflammatoires) et une sécrétion excessive d'un mucus épais dans la lumière bronchique.

Les symptômes d'asthme représentent le motif principal de recours aux soins ; ils constituent un élément essentiel d'évaluation du contrôle de l'asthme et occupent une place centrale dans les objectifs de la stratégie de prise en charge actuellement recommandée (3). De même, la loi de santé publique de 2004 a fixé pour objectif, à un horizon quinquennal, de réduire la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation de 20 % (4).

Les outils de mesure de l'intensité de l'asthme peuvent être envisagés sous différents aspects (5, 6) :

- clinique : symptômes diurnes et/ou nocturnes, gêne à l'effort, consommation de bêta-2 mimétique ;
- fonctionnels : explorations fonctionnelles respiratoires, débit de pointe ;
- biologiques : analyse cytologique des crachats induits, condensats de l'air expiré et la mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré.

2.1 Prise en charge de l'asthme

2.1.1 Diagnostic positif de l'asthme (7)

► Examen clinique

Le diagnostic d'asthme est porté sur l'association de symptômes cliniques épisodiques évocateurs d'une obstruction bronchique et de la mise en évidence par la spirométrie de cette obstruction et de sa réversibilité, au moins partielle. L'association des deux éléments est indispensable. Le diagnostic repose donc sur un interrogatoire précis de l'histoire de la maladie, l'examen clinique et l'épreuve fonctionnelle respiratoire. Le reste du bilan doit ensuite s'attacher à éliminer un autre diagnostic et à retrouver des facteurs déclenchant ou aggravants.

- L'examen de l'appareil respiratoire est pauvre ; entre les crises, les classiques râles sibilants sont souvent absents.
- Certains critères permettent cependant d'étayer le diagnostic d'asthme :
 - antécédents familiaux d'asthme,
 - caractère fréquemment nocturne des symptômes,

- ▶ déclenchement des symptômes par certaines circonstances, effort, rire, exposition à des irritants ou à des substances potentiellement allergéniques ou en atmosphère polluée ou par les infections virales de la sphère ORL,
- ▶ autres maladies atopiques associées : rhinite allergique, eczéma atopique (enfant).
L'association de l'asthme avec une atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite ou rhinosinusite) est retrouvée dans plus de 80 % des cas.
- La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) à l'aide d'un débitmètre de pointe :
 - ▶ permet d'évaluer l'existence d'une obstruction bronchique en comparant le chiffre obtenu aux valeurs théoriques du patient,
 - ▶ représente un élément supplémentaire en faveur de l'asthme et témoigne du caractère réversible de l'obstruction en cas d'amélioration de ses valeurs après prise d'un broncho-dilatateur et,
 - ▶ peut être réalisée en ambulatoire par le patient sur plusieurs jours,
 - ▶ contribue à caractériser l'asthme non traité ou non contrôlé, lorsqu'existe une grande variabilité du calibre bronchique ; ce qui se traduit par une différence de plus de 20 % entre les valeurs matinales du DEP (habituellement les plus basses) et les valeurs du soir.
Le DEP ne se substitue pas à la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) qui reste indispensable lors du diagnostic initial de l'asthme et dans le suivi de la maladie.

▶ Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les critères fonctionnels sont tout aussi indispensables que les signes cliniques pour établir le diagnostic, ils reposent sur :

- la recherche de l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) réversible :
 - ▶ l'obstruction bronchique induit une baisse du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et du rapport de Tiffeneau ($VEMS/CVF < 0,7$), il s'agit du rapport VEMS mesuré/CVF mesurée,
 - ▶ la réversibilité significative de l'obstruction est définie par l'augmentation d'au moins 15 % (ou de 200 ml en valeur absolue) du VEMS par rapport aux valeurs de base, après inhalation d'un bêta-2 mimétique d'action rapide ou d'un atropinique,
 - ▶ on parle de réversibilité complète en cas de normalisation du rapport $VEMS/CVF > 0,7$ et du $VEMS > 80 \%$ de la valeur prédite ;
- l'établissement d'une courbe débit-volume :
 - ▶ elle permet d'exprimer les débits expiratoires instantanés en fonction des volumes pulmonaires,
 - ▶ chez l'asthmatique, la courbe débit-volume se caractérise par un aspect concave avec diminution de l'ensemble des débits qui peut-être chiffrée par rapport aux valeurs théoriques. La prise d'un bronchodilatateur restaure complètement ou partiellement l'obstruction bronchique témoignant du caractère réversible de celle-ci ;
- la recherche d'une hyperréactivité bronchique (tests pharmacologiques) lorsque qu'il n'y a pas de TVO mais que la présomption clinique reste forte :
 - ▶ par des tests de provocation par des substances bronchoconstrictrices inhalées (métacholine),
 - ▶ l'hyperréactivité bronchique caractéristique de l'asthme, se traduit par l'obtention d'une obstruction par de faibles concentrations de ces substances qui sont sans effet chez le sujet normal,
 - ▶ une chute de plus de 15 % du VEMS à ces faibles concentrations témoigne d'une hyperréactivité bronchique et est un élément supplémentaire en faveur du diagnostic.

2.1.2 Monitoring de l'asthme

L'asthme est une maladie chronique qui s'évalue :

- parfois en urgence lors d'une crise, d'une exacerbation ou d'une forme aiguë grave (AAG) ;
- mais le plus souvent en consultation, au cours d'un suivi de longue durée.

Les concepts de contrôle et de sévérité sont utilisés pour formaliser la description de l'évolution de la maladie et adapter le traitement en fonction du niveau de contrôle (2).

Selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) et l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (8) et le con-

sensus *Global Strategy for Asthma Management and Prévention* (GINA) (9), le contrôle de l'asthme se définit comme une appréciation de l'activité de la maladie sur une période de quelques semaines (allant d'une semaine à trois mois) et doit être évalué à chaque consultation de suivi. Il est recommandé de centrer le suivi des patients asthmatiques sur la notion de contrôle de l'asthme plutôt que sur la sévérité. Le contrôle de l'asthme est donc un objectif majeur dans la prise en charge de la maladie.

Un certain nombre de questionnaires validés permettent d'apprécier le niveau de contrôle obtenu et d'en suivre l'évolution. Ces questionnaires proposent ainsi des scores composites qui prennent en compte plusieurs paramètres cliniques, fonctionnels et thérapeutiques. Ces outils de suivi du contrôle de l'asthme ont fait l'objet de publications récentes (8, 10) :

- les index de contrôle de l'asthme spécifiques de qualité de vie, *asthma-related quality-of-life* (QOL), *measure ou Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) ;
- le questionnaire de contrôle de l'asthme développé par l'équipe d'Elisabeth Juniper - Canada ou ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) ;
- le test de contrôle de l'asthme (*Asthme Control Test*, ACT) est un questionnaire auto-administré comportant cinq items, dérivé du consensus canadien. Il explore les symptômes ressentis par le patient au cours du mois précédant la consultation et permet de déterminer si l'asthme est contrôlé ou non en fonction du score obtenu (asthme non contrôlé si ACT < 20). Sa version française est à la disposition des médecins depuis 2007 (11) ;
- le test de contrôle de l'asthme chez l'enfant (*Childhood Asthma Control Test*, C-Act) ;
- le questionnaire d'évaluation du traitement de l'asthme (*Asthma Therapy Assessment Questionnaire*, ATAQ) ;
- le système d'évaluation du contrôle de l'asthme (*Asthma Control Scoring System*).

La perte de contrôle de l'asthme peut annoncer une exacerbation voire la nécessité d'une hospitalisation. Il n'existe pas de définition univoque de l'exacerbation dans l'asthme (12). Celle-ci se définit par l'existence d'épisodes de majoration progressive de la dyspnée, de la toux, des épisodes de sifflements et/ou d'oppression thoracique s'accompagnant d'une diminution du débit expiratoire de pointe (9). Les exacerbations sont classées en quatre stades (légère, modérée, sévère ou arrêt respiratoire) en fonction des symptômes, du DEP et parfois de la gazométrie. Dans les études cliniques comme dans les recommandations sur l'asthme, les exacerbations sévères sont le plus souvent définies par le recours à la corticothérapie systémique (dont l'indication est laissée au jugement des investigateurs) ou par une diminution du DEP matinal de plus de 30 % de la valeur de base sur deux jours consécutifs (8, 12, 13).

Le traitement de l'exacerbation repose sur l'utilisation de corticoïdes oraux (8, 9). Les symptômes d'asthme, les exacerbations et la perception sont directement ou indirectement liés à l'inflammation. Il existe plusieurs types d'inflammation dans l'asthme : inflammation éosinophilique, neutrophilique, mixte et paucigranulocytaire. L'inflammation éosinophilique est la forme d'inflammation prépondérante dans l'asthme (14, 15).

D'après Schleich et al. « Les patients asthmatiques porteurs d'une inflammation éosinophilique montrent une réponse favorable aux corticostéroïdes qu'ils soient non-fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs. L'éosinophilie de l'expectoration est corrélée positivement avec le degré d'amélioration clinique par un traitement par corticostéroïdes inhalés (16). L'éosinophilie se développe plusieurs semaines avant l'apparition des exacerbations et c'est dans ce cadre qu'une stratégie d'adaptation du traitement basée sur l'analyse de l'inflammation des voies respiratoires prend tout son sens dans la prévention des exacerbations » (16).

► Évaluation du contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur quelques semaines (une semaine à trois mois) ; il prend en compte les critères suivants : le minimum de symptômes (idéalement aucun, surtout nocturnes), le minimum d'exacerbations (idéalement aucune), l'absence de recours inopiné aux soins, l'utilisation minimale de bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée (idéalement aucun), l'absence de limitation de l'activité quotidienne incluant l'exercice, la faible (< 20 %) variation circadienne du débit expiratoire de pointe (DEP), un DEP normal (voisin de la

théorique), un minimum d'effets secondaires des médicaments (3). Le contrôle de l'asthme peut être classé en trois niveaux : inacceptable, acceptable et optimal (8).

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (une semaine à trois mois)
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

► Évaluation de la sévérité

La sévérité s'apprécie sur une longue période de temps (6 à 12 mois) et s'évalue sur les données de l'interrogatoire : fréquence et gravité des symptômes diurnes et nocturnes, retentissement sur l'activité physique et socioprofessionnelle, consommation médicamenteuse, nombre de consultations aux urgences et d'hospitalisations, en réanimation notamment, et enfin variabilité du DEP sont des éléments à noter. Le patient peut s'aider d'un journal de bord pour contribuer au suivi. Cela permet de classer la maladie selon les divers stades de gravité qui vont guider le traitement. La classification s'effectue avant le début du traitement. La présence d'un seul des items suffit à attribuer le degré de sévérité le plus grave. Selon les recommandations conjointes de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*European Respiratory Society* (ERS) de 2009 (17), la sévérité de l'asthme est alors définie par le niveau de pression thérapeutique nécessaire pour maintenir le contrôle.

Tableau 2. Critères de sévérité de l'asthme (Organisation mondiale de la santé (OMS) - *National Heart Lung Blood Institute (NHLBI)*)

	Intermittent		Persistant	
		léger	modéré	sévère
Symptômes	≥ 2/par semaine	> 2 fois/semaines mais < 1/jour	Quotidiens	Continus
	Crises brèves d'intensité variable	Retentissement sur le sommeil et l'activité	Prise quotidienne de béta-2 de courte durée d'action	Activité physique limitée
	Asymptomatique entre les crises		Crises ≥ 2/semaines	
Symptômes nocturnes	≤ 2/mois	> 2/mois	> 1/semaine	Fréquents
EFR	VEMS ≥ 80 % théorique	VEMS ≥ 80 %	60 % < VEMS > 80 %	VEMS ≤ 60 %
	Variabilité DEP < 20 %	Variabilité DEP 20 à 30 %	Variabilité DEP > 30 %	Variabilité DEP > 30 %

EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire ; VEMS : volume expiratoire maximale seconde ; DEP : débit expiratoire de pointe.

L'adaptation du traitement se base habituellement sur l'évaluation du contrôle des symptômes, de la spirométrie et sur l'utilisation du traitement de secours. La relation de ces caractéristiques avec le degré d'inflammation bronchique est cependant incertaine et ces paramètres cliniques peuvent être améliorés par l'administration de bronchodilatateurs en l'absence d'un contrôle de l'inflammation sous-jacente (16).

► Autres explorations dans l'asthme

Dans le cadre du suivi de la maladie pulmonaire inflammatoire (et avant tout de la maladie asthmatique), l'inflammation bronchique peut être appréciée directement par une technique de référence qui est la bronchoscopie avec lavage et biopsie. L'analyse des biopsies endobronchiques obtenues par endoscopie offre la possibilité d'évaluer à la fois l'inflammation et les modifications de la structure bronchique sur un même échantillon. En raison du coût et du caractère invasif, son utilisation clinique est limitée. Les données obtenues à partir des liquides de lavage bronchoalvéolaire (LBA) sont souvent d'intérêt complémentaire (15).

En complément des techniques invasives, plusieurs techniques non invasives ont été développées pour évaluer l'inflammation des voies respiratoires tels que les tests de provocation bronchique, la mesure du monoxyde d'azote exhalé, l'analyse des expectorations induites et des condensats d'air exhalé (technique qui relève du domaine de la recherche) (16, 18).

Expectoration induite avec comptage des éosinophiles

L'expectoration induite avec comptage des éosinophiles est une méthode ayant pour but d'apprécier indirectement l'inflammation bronchique. L'induction de l'expectoration est provoquée par l'inhalation de sérum salé hypertonique à l'aide d'un nébuliseur à ultrasons. L'expectoration induite est précédée par l'inhalation de béta-2 agoniste d'action rapide et brève et par une spirométrie qui autorise la procédure. L'échantillon est recueilli et traité immédiatement pour éviter le délitement des amas de matériel bronchique (plugs) dans la salive. L'expectoration est dispersée, centrifugée et filtrée. L'analyse cytologique est effectuée après comptage des cellules vivantes et mortes sur cellule de Malassez. La formule cytologique est effectuée sur cellules vivantes non squameuses après coloration de May-Grunwald-Giemsa. La durée de la technique est de l'ordre de deux heures. La valeur normale (100) des éosinophiles dans l'expectoration induite est de

0,6±0,8 %. Une expectoration est reconnue de qualité si les critères suivants sont respectés : viabilité cellulaire > 50 %, contamination salivaire < 20 %.

En 2004, l'ANAES - AFSSaPS concluait dans leurs recommandations que peu de centres en France réalisaient cette technique qui nécessite la mise en place d'une organisation spécifique. Des études complémentaires étaient nécessaires pour pouvoir recommander cette technique dans le suivi (8).

Analyse des condensats d'air exhalé

La collecte de condensats d'air exhalé permet de façon non invasive d'analyser les marqueurs de l'inflammation présents dans l'air expiré dans l'asthme. La méthode actuelle pour la collecte des condensats d'air exhalé varie en fonction des types de condenseurs employés. Les marqueurs les plus fréquemment dosés sont les médiateurs du stress oxydatif, comme le 8-isoprostane et le peroxyde d'hydrogène, ainsi que les leucotriènes (cystéinyl-leucotriène et leucotriène B4), et le pH. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le VEMS et la présence de 8-isoprostane et le cystéinyl-leucotriène ou le leucotriène B4 dans les condensats d'air exhalé. Les taux de peroxyde d'hydrogène dans les condensats d'air exhalé sont corrélés à ceux d'autres marqueurs de l'inflammation tels que les éosinophiles et la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), ainsi qu'à des paramètres cliniques (consommation de bêta-2 mimétiques en médication de recours) (19).

Bien que la collecte de condensats d'air exhalé soit simple, cette méthode ne peut pas encore être considérée comme un outil de surveillance de la qualité du contrôle de l'asthme ; elle n'a pas fait l'objet de recommandations validées et relève encore de la recherche (20).

En résumé du diagnostic et de la prise en charge de l'asthme :

- le diagnostic initial de la maladie asthmatique se fonde sur l'examen clinique et l'évaluation de la fonction pulmonaire (spirométrie et débit expiratoire de pointe). Le statut inflammatoire de la maladie asthmatique et la réponse aux traitements peuvent être estimés à l'aide de la spirométrie et du débit expiratoire de pointe (DEP), qui donnent une évaluation solide de la fonction pulmonaire mais restent des méthodes indirectes d'estimation des variations de l'inflammation bronchique ;
- l'inflammation bronchique est un élément important de la physiopathologie de l'asthme. Elle conditionne en particulier la sévérité de fond de la maladie, probablement celle des exacerbations et donc la difficulté à contrôler la maladie (21-23) ;
- l'appréciation de l'activité de la maladie s'évalue aux moyens des concepts de contrôle et de sévérité de l'asthme, qui se fondent sur les événements respiratoires cliniques et fonctionnels et leur retentissement ;
- les explorations directes de l'inflammation bronchique ne sont pas systématiques, les données obtenues sont souvent d'intérêt complémentaire.

2.2 Mesure du NO expiré comme marqueur de l'inflammation bronchique

La mesure du NO expiré fait partie des technologies de santé diagnostiques visant à quantifier l'inflammation des voies respiratoires.

En effet, l'inflammation pulmonaire entraîne une forte augmentation de la synthèse de NO par les cellules inflammatoires en activant l'isoforme inductible de la NO synthase (NOS_i ou NOS₂) par un mécanisme dépendant du facteur de transcription NF-κB. De par sa nature gazeuse, le NO produit par les cellules pulmonaires est présent dans les volumes d'air parcourant les voies respiratoires,

diffusant du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Une forte production de NO par les cellules pulmonaires se traduit par une présence accrue de NO dans l'air expiré, De ce fait, une concentration élevée de NO dans l'air expiré est fréquente lors d'une inflammation, aiguë ou chronique, affectant les voies respiratoires (asthme, bronchites aiguës virales ou bactériennes, pneumopathies infectieuses, maladies systémiques auto-immunes avec une atteinte pulmonaire).

2.2.1 Biologie du NO

La réaction de biosynthèse du radical NO, à partir de la L-arginine et de l'oxygène moléculaire, est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NO synthases (NOS), dont les trois isoformes (NOS-1, NOS-2 et NOS-3) diffèrent entre elles par leurs fonctions, certaines localisations cellulaires et leurs caractéristiques biochimiques (24, 25). Les isoformes NOS-1 et NOS-3 appartiennent à la famille des NOS « constitutives », normalement présentes à l'état physiologique, elles permettent la synthèse du NO respectivement en tant que médiateur paracrine de la relaxation du muscle lisse vasculaire et neurotransmetteur. A l'inverse, l'isoforme NOS-2 est inductible car sa présence n'apparaît que dans des états pathologiques comme le choc septique. La stimulation des isoformes constitutives (NOS-1 et NOS-3) se traduit par la production brève de très faibles quantités de NO, intervenant à l'état physiologique dans de nombreuses fonctions de l'organisme. A l'opposé, l'induction du gène de la NOS-2 (normalement absente de la cellule) donne lieu à la synthèse de novo de cette protéine qui, une fois présente, devient continuellement active. De ce fait, l'activité de la NOS-2 est responsable d'une production beaucoup plus importante en comparaison avec la production physiologique du NO provenant de l'activité des NOS constitutives.

De nombreuses cellules pulmonaires peuvent exprimer soit l'une, soit l'autre, parfois même les deux isoformes de la NOS. Ainsi, la synthèse du NO a été mise en évidence avec des types cellulaires aussi variées que les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les fibroblastes, l'endothélium vasculaires, le muscle lisse bronchique et vasculaire, l'épithélium des voies aériennes et les terminaisons nerveuses. L'existence de la NOS constitutive a été démontrée au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire et des terminaisons nerveuses innervant l'arbre trachéobronchique humain. La NOS inductible est surtout exprimée par la cellule épithéliale, dont la capacité de synthèse du NO est d'autant plus importante qu'il existe une inflammation bronchique, que celle-ci soit passagère (infections virales des voies aériennes supérieures) ou plus ou moins permanente (maladie asthmatique) (26).

2.2.2 NO et lésions oxydatives cellulaires

Selon Duong-Quy (2013) : « La production en excès du NO résultant de l'expression de l'isoforme inductible de la NOS par les cellules inflammatoires des voies aériennes a une double signification. Premièrement, l'excès de NO dans les voies aériennes peut être considéré comme un reflet de l'inflammation bronchique et deuxièmement, le NO et les RLO formés à partir du NO constituent une source d'agression du métabolisme cellulaire par le stress oxydatif qu'ils induisent. La cytotoxicité est en majeure partie due à l'inhibition d'enzymes impliquées soit dans la respiration mitochondriale, soit dans la réplication de l'ADN. Compte tenu des relations existant entre le processus inflammatoires et le radical NO, il semble donc nécessaire de quantifier la production du NO dans les voies aériennes des sujets ayant une inflammation bronchique aiguë et/ou chronique » (26).

2.2.3 Technique de mesure de la fraction exhalée du NO (FeNO)

La mesure du NO d'origine bronchopulmonaire dans l'air expiré est possible grâce à des appareils de mesure, dont le fonctionnement se base sur la chimiluminescence et l'électrochimie, faisant appel chacune à des dispositifs médicaux différents.

Il y a deux méthodes principales pour mesurer le NO expiré (26), ce sont la mesure directe (*on-line*) où le flux d'air expiré du sujet est analysé en temps réels 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. Le résultat de la quantité de NO expiré est exprimé en ppb, c'est le rapport du volume du NO par volume total de l'air expiré (1 ppb = (1 part par milliard du volume). La mesure du NO

expiré durant un débit expiratoire unique est la mesure la plus couramment réalisée. Les trois points essentiels à la réalisation d'une mesure à débit unique sont :

- expiration immédiate contre une résistance buccale (5 à 15 cm H₂O). Le NO produit par la sphère ORL est ainsi isolé du flux de gaz issu des voies aériennes inférieures par la fermeture du voile du palais durant l'expiration ;
- débit expiratoire constant : les recommandations des sociétés savantes ATS et ERS en 2005 ont standardisées le débit expiratoire à 50 ml/s (27) ;
- durée de l'expiration : elle doit être d'au moins six secondes chez l'adulte et d'au moins quatre secondes chez l'enfant de moins de 12 ans. La fraction de NO mesurée durant un plateau d'au moins trois secondes est moyennée, la variation entre les points extrêmes de ce plateau devant être inférieure à 10 %.

Le sujet se met en position confortable, et utilise un embout buccal connecté à un analyseur. La mesure commence par une inspiration maximale (plus ou moins épurée du NO de l'air ambiant par filtration selon les dispositifs de mesure) pour un volume pulmonaire total, ensuite le sujet expire immédiatement. Le niveau de NO expiré s'affiche automatiquement une fois l'analyse terminée. « l'avantage technique majeur de ces appareils est de permettre de doser des fractions de NO, sous la forme gazeuse, de l'ordre de 1 part par milliard (ppb) » (26).

2.2.4 Statut réglementaire des dispositifs de mesure du NO

► En France

Les dispositifs médicaux impliqués dans les méthodes de mesure du NO dans l'air expiré, portent le marquage CE conformément à la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et sont approuvés pour une utilisation clinique dans les pays de l'UE. Par ailleurs, la mesure de la FeNO n'est prise en charge par l'Assurance maladie pour aucun de ces dispositifs.

Le demandeur estime le nombre d'actes à approximativement 15 000 mesures de NO expiré réalisées en France en 2011, et à une quarantaine de centres hospitaliers français (universitaires pour la plupart d'entre eux) le nombre de centres réalisant l'acte en France. A terme, l'extension de la méthode permettrait l'accès à l'ensemble des centres hospitaliers (600) et en exercice libéral, aux praticiens suivant régulièrement des patients atteints de maladies respiratoires inflammatoires.

► À l'étranger

En 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé la commercialisation du système de mesure de l'oxyde nitrique (NIOX) (Aerocrine, Suède) avec l'indication suivante : « [Les mesures de l'oxyde nitrique (NO) dans l'air expiré (FE-NO)] ; ces mesures fournissent au médecin des moyens d'évaluer la réponse d'un patient asthmatique à la thérapie anti-inflammatoire, comme un complément aux évaluations cliniques et de laboratoire établies dans l'asthme. Le système NIOX ne doit être utilisé que par les médecins, les infirmières et les techniciens de laboratoire. NIOX ne peut pas être utilisé chez des enfants de moins de quatre ans, car la mesure nécessite la coopération du patient. NIOX ne doit pas être utilisé dans les soins intensifs, les soins d'urgence ou en anesthésiologie ».

Le système NIOX a reçu une licence de dispositif médical des services de santé du Canada en 2004 (28).

En mars 2008, le NIOX MINO a été autorisé à la commercialisation. Les principales différences entre ce nouveau dispositif et le NIOX sont que le NIOX MINO est un dispositif portable et qu'il ne convient pas aux enfants de moins de sept ans.

BREATHMETER (Ekipstech) est un autre dispositif pour mesurer l'oxyde nitrique exhalé qui utilise la spectroscopie laser. En novembre 2010, le BREATHMETER est uniquement disponible pour la recherche et n'a pas encore reçu l'autorisation de la FDA.

3. Objectifs de l'évaluation

L'objectif de cet argumentaire est l'évaluation de l'utilité clinique de la mesure de la FeNO :

- pour le diagnostic de la maladie asthmatique ;
- dans le cadre du monitoring de l'asthme pour évaluer la réponse au traitement par corticoïdes et optimiser ce traitement.

Le comparateur est le bilan standard (examen clinique et exploration fonctionnelle).

4. Méthodes d'évaluation

L'analyse préliminaire de la littérature effectuée lors de la faisabilité et de la rédaction de la feuille de route validée par le Collège de la HAS avait montré que la mesure du NO expiré dans le diagnostic et le suivi de l'asthme retenait l'attention de la communauté médicale dans les milieux de la pneumologie. La plupart des recommandations identifiées à ce stade et servant de références mentionnent cette technique. L'examen initial de ces recommandations et des revues de la littérature sur les comparaisons de stratégies semblait montrer un accord sur la nécessité de disposer de preuves supplémentaires sur l'intérêt clinique de l'usage de cette technique.

L'enjeu est donc début 2015 d'évaluer l'état des connaissances sur l'utilité clinique de la mesure du NO dans la prise en charge de l'asthme par rapport à la stratégie standard pour le diagnostic et l'amélioration de la prise en charge des patients visant un meilleur contrôle de la maladie (avec moins d'exacerbations et ajustement des corticoïdes inhalés).

La méthode d'évaluation retenue pour répondre à cette demande est basée sur une analyse de cohérence entre les données de la littérature synthétique incluant les méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques internationales, les revues systématiques de la littérature ainsi que les rapports des agences d'évaluation technologique sur la technique. L'objectif étant de vérifier que les résultats de cette analyse soutiennent la demande formulée.

Cette méthode a été validée par le Collège de la HAS le 23 octobre 2014.

4.1 Recherche documentaire

Une recherche bibliographique synthétique a été réalisée sur la période de 01/01/2004 - 07/07/2014. Cette recherche a consisté en une consultation de bases de données et sites spécialisés afin d'identifier les recommandations de bonnes pratiques internationales, les revues systématiques et les méta-analyses pour les données d'efficacité, les revues générales pour les données de généralités sur la prise en charge de l'asthme et les travaux des agences d'évaluation technologique sur les outils de mesure de la FeNO. Par ailleurs, une recherche bibliographique complémentaire a été effectuée pour mettre à jour les données publiées depuis l'évaluation technologique du NICE de 2014. Elle a été réalisée sur la période de 01/05/2013 au 18/12/2014 et a consisté en une consultation de la base de données *Medline* afin d'identifier les essais cliniques contrôlés randomisés.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques automatisées ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 1.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est de 56.

En complément, une veille a été réalisée sur les sites Internet énumérés ci-dessus et sur *Medline* jusqu'à 01/2015.

4.2 Sélection des documents identifiés

L'indication générique revendiquée par le demandeur est le diagnostic de l'inflammation bronchique. Le demandeur indique la pathologie asthmatique, qui concentrerait l'essentiel des indications de la mesure du NO expiré.

Le comparateur est le bilan standard de prise en charge de l'asthme, les critères de jugement sont identiques avec toutefois des différences de définitions et les patients concernés sont les adultes et les enfants à tous les stades de la maladie.

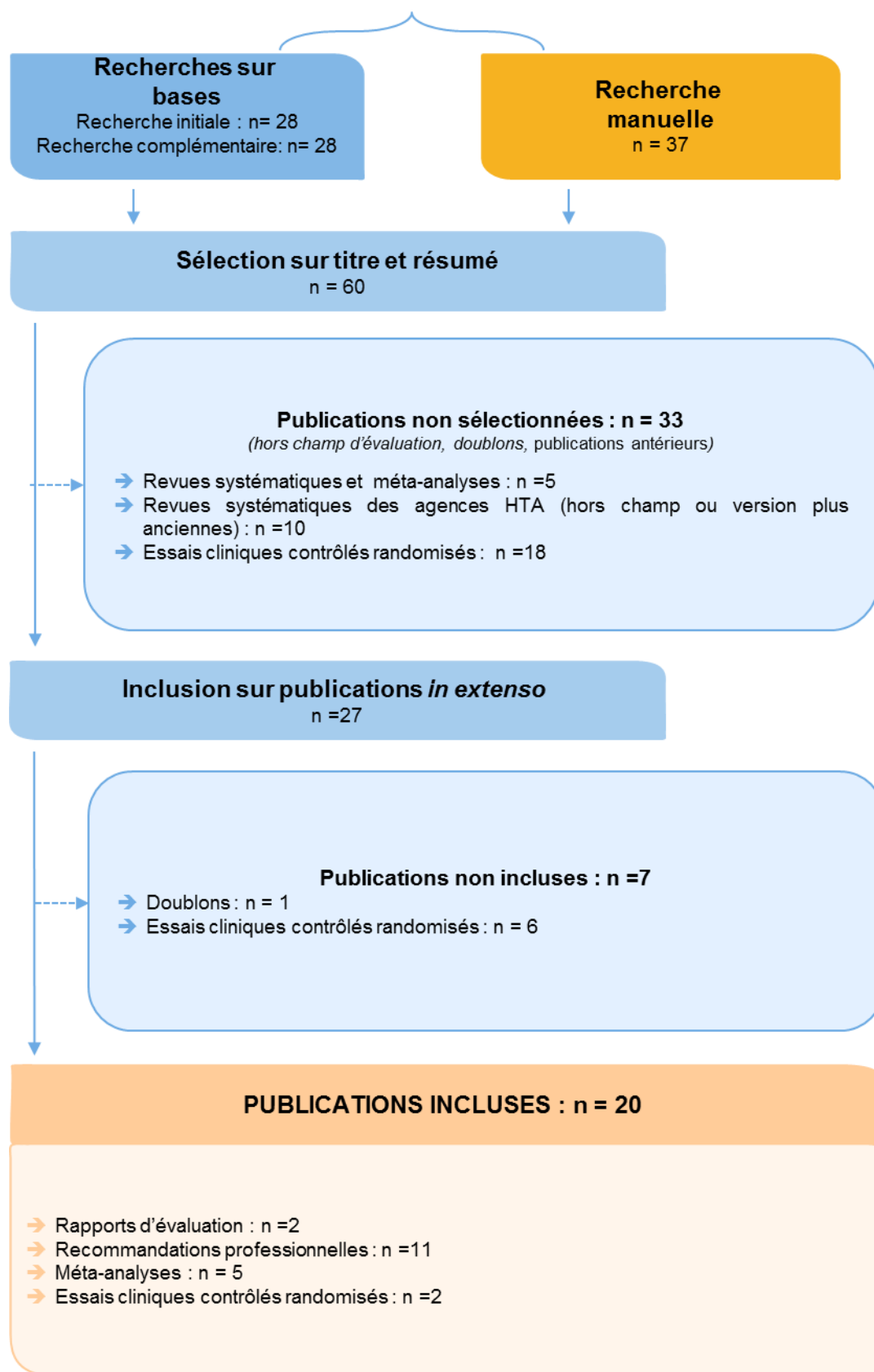
Le tableau ci-dessous indique les critères PICOT de sélection de la littérature.

Tableau 3. Critères PICOT de sélection de littérature

Patients	Tout patient asthmatique chez qui la détection et l'évaluation quantitative de l'inflammation par le biais de la mesure du NO dans l'air expiré constitueraient une aide au diagnostic et au suivi thérapeutique de la maladie
Intervention	Mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote dans l'air
Comparateurs	Bilan standard (examen clinique) complété ou non par une spirométrie et débitmètre de pointe) Examen cytologique (comptage des polynucléaires dans le crachat recueilli par la méthode de l'expectoration induite (indiquée par le demandeur)
Critères de jugement	Efficacité de la stratégie diagnostic de l'asthme basé sur la mesure de FeNO Efficacité du contrôle de l'asthme avec la FeNO basée sur le nombre d'exacerbations d'asthme durant le suivi, le score des symptômes, l'utilisation de corticoïdes
Délai de suivi	≥ 6 mois
Type d'études (schéma d'études)	Revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés comparant les deux stratégies FeNO (FeNO seul ou associé soit aux symptômes cliniques, utilisation de bronchodilatateurs et fonction pulmonaire) <i>versus</i> bilan standard pour la prise en charge de l'asthme (diagnostic et monitoring) Les recommandations de bonnes pratiques Les essais cliniques contrôlés randomisés publiés depuis la méta-analyse la plus récente identifiée

4.3 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



4.4 Analyse méthodologique de la littérature synthétique

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales : la grille AGREE II (cf. Annexe 2) pour les recommandations de bonnes pratiques, la grille AMSTAR pour les revues systématiques et les méta-analyses (cf. Annexe 7) et la grille INAHTA pour les rapports d'évaluation technologique.

Sur la base de cette analyse, les documents de faible qualité méthodologique ont été exclus de l'évaluation.

Les niveaux de preuve et les gradations utilisées dans chaque recommandation de bonnes pratiques sont détaillés en Annexe 6.

5. Résultats de l'évaluation

Dans ce chapitre, les résultats de l'évaluation sont regroupés en trois points : les valeurs de références pour l'interprétation de la FeNO, la place de la mesure du NO dans la stratégie diagnostique de l'asthme et l'intérêt de cette mesure pour le monitoring (suivi) de l'asthme.

5.1 Interprétation de la FeNO et valeurs de références

Les résultats de l'application de la mesure du NO exhalé s'expriment sous forme de résultats quantitatifs ; les concepteurs du test devraient fixer *à priori* les seuils d'interprétation permettant d'exclure ou de confirmer la présence d'une inflammation à éosinophiles et d'évaluer la réponse au traitement anti-inflammatoire.

Deux revues narratives (6, 16), une recommandation de bonnes pratiques (29) et le guide d'interprétation de la mesure du FeNO du fabricant du dispositif de mesure NIO MINO (30) ont été identifiés. Ce dernier reprend les seuils d'interprétations proposés dans la recommandation de l'*American Thoracic Society* de 2011 qui avait pour objectif d'élaborer des guides pour l'interprétation de la mesure de la FeNO dans la pratique clinique (29).

Ces revues mettent en évidence l'absence de standardisation des valeurs seuils nécessaire à l'interprétation de la mesure du NO.

► Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de la recommandation de l'*American Thoracic Society* (29) a été appréciée avec la grille AGREE II (Annexe 3) et les résultats de cette analyse sont présentés en Annexe 4.

La recommandation était basée sur une revue non systématique de la littérature, le lien entre les préconisations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent n'apparaît pas de manière claire et directe. La recommandation était fondée sur des données de moyennes ou faibles niveaux de preuve et résultait d'un consensus d'experts.

► Résultats

D'après une revue narrative dont l'objectif était d'évaluer les outils de mesure de l'inflammation bronchique, si une concentration de FeNO au-delà de 25 ppb (parties par milliard) apparaît de façon certaine comme élevée, les valeurs seuils seraient susceptibles de se modifier au cours des prochaines années. Il serait habituellement retenu moins de 15 ppb chez le jeune enfant et moins de 25 ppb chez l'adolescent et l'adulte (6). Selon une autre revue portant sur l'intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme, les valeurs prédites pour la FeNO sont dérivées d'études observationnelles ; la limite supérieure des intervalles de valeurs normales de la mesure du NO s'étend de 27 à 57 ppb (16). Cependant, plusieurs facteurs ont été identifiés comme affectant le taux de la FeNO, il s'agit de l'âge, le sexe et la taille (6). Les facteurs les plus importants de variation sont le terrain atopique et l'infection virale (31).

Les recommandations 2011 de l'*American Thoracic Society* proposent d'interpréter la mesure du NO en fonction de valeurs seuils (29). Chez l'adulte, les seuils sont fixés à 25 ppb (< 20 ppb chez l'enfant) pour la borne inférieure et 50 ppb (> 35 ppb chez l'enfant) pour la borne supérieure, l'augmentation de la FeNO au-delà de 50 ppb indique la persistance d'une inflammation bronchique éosinophile.

- En situation de diagnostic, la mesure isolée du NO exhalé n'est pas intrinsèquement un outil diagnostique mais son augmentation serait un argument fort chez un patient présentant des symptômes compatibles avec un asthme (32) ; selon les recommandations de l'*American Thoracic Society* (ATS) de 2011 (29) :

- ▶ il est recommandé que les valeurs de FENO < 25 ppb (20 ppb chez les enfants) doivent être utilisées pour indiquer que l'inflammation à éosinophiles et la réponse aux corticostéroïdes sont peu probables (**recommandation forte, données de qualité moyenne**) (cf. Annexe 6),
 - ▶ il est recommandé que les valeurs de FENO > 50 ppb (35 ppb chez les enfants) doivent être utilisées pour indiquer que l'inflammation à éosinophiles chez les patients symptomatiques, et la réponse aux corticostéroïdes sont probables (**recommandation forte, données de qualité moyenne**) (cf. Annexe 6),
 - ▶ il est recommandé que les valeurs de FENO entre 25 ppb et 50 ppb (chez les enfants de 20 à 35 ppb) doivent être interprétées avec prudence et en se référant au contexte clinique. (**recommandation forte, données de faible qualité**) (cf. Annexe 6).
- Dans le cadre du monitoring, selon certains auteurs, la mesure de la FeNO pourrait influencer la décision de décroissance thérapeutique dans une situation d'asthme contrôlé (33). Ainsi, les recommandations de l'*American Thoracic Society* (ATS) de 2011 (29) suggèrent :
 - ▶ d'utiliser les valeurs suivantes pour déterminer une augmentation significative de la FENO : variation de plus de 20 % pour les valeurs supérieures à 50 ppb et de plus de 10 ppb pour les valeurs inférieures à 50 ppb entre deux visites (**recommandation faible, données de faible qualité**) (cf. Annexe 6),
 - ▶ d'utiliser la diminution de la FENO d'au moins 20 % pour les valeurs supérieures à 50 ppb et de plus de 10 ppb pour les valeurs inférieures à 50 ppb comme le seuil significatif de la réponse au traitement anti-inflammatoire (**recommandation faible, données de faible qualité**) (cf. Annexe 6).

5.2 Utilité clinique de la mesure du NO dans le diagnostic de l'asthme

5.2.1 Revues systématiques

La recherche systématique effectuée dans le cadre de cet argumentaire n'a pas permis d'identifier de revues systématiques ou méta-analyses d'études cliniques randomisées permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de la mesure du NO comme test diagnostique de l'asthme ou la place de cette mesure dans la stratégie diagnostique actuelle (examen clinique associée au non à la spirométrie et débitmètre de pointe).

Les données disponibles sur cette question sont des données évaluant la validité clinique (les performances diagnostiques) du test de la mesure du NO dans l'asthme.

5.2.2 Rapports d'évaluation technologique

Deux rapports d'évaluation technologique du NICE (34) et du *Blue Cross et Blue Shield* (35) évaluant les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) de la mesure du NO dans l'asthme ont été identifiés.

- Rapport d'évaluation technologique du NICE

En 2014, le NICE a publié un rapport d'évaluation technologique (34) basé sur la revue systématique de la littérature réalisée par un groupe externe, la consultation des parties prenantes et le développement d'un modèle d'analyse de décision et un modèle de Markov pour évaluer le rapport coût-efficacité de la mesure de FeNO dans le diagnostic et la gestion de l'asthme.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité de la mesure du FeNO pour le diagnostic et la gestion de l'asthme.

La population d'étude était les adultes de plus de 16 ans, les enfants et adolescents de 5 à 16 ans.

À la date de la publication de cet argumentaire, il est à noter que le NICE met à jour ses recommandations sur le diagnostic et le monitoring de l'asthme ; le document est en consultation du 28 janvier 2015 au 11 mars 2015 et la publication est prévue pour juillet 2015.

- Rapport d'évaluation technologique du *Blue Cross et Blue Shield* (BCBSA)

Le BCBS a mis à jour son rapport d'évaluation technologique sur la mesure des marqueurs expirés (FeNO et condensats de l'air exhalé) de l'inflammation bronchique chez les patients asthmatiques dans une revue systématique en 2014 (35).

L'objectif était d'évaluer la validité clinique de la mesure de la FeNO pour le diagnostic de l'asthme, la réponse au traitement anti-inflammatoire, le monitoring du traitement anti-inflammatoire, la détection de la résistance aux corticoïdes, la prédiction des exacerbations et l'optimisation des doses de traitement.

► Qualité méthodologique

L'analyse du rapport du NICE avec la grille INAHTA (Annexe 10) montre qu'il est de bonne qualité méthodologique.

L'analyse de la revue du BCBS avec la grille AMSTAR (Annexe 7) montre qu'elle est de faible qualité méthodologique (plusieurs items ne sont pas renseignés notamment l'exhaustivité de la recherche de la littérature, la présentation des études exclues de l'analyse et la méthode d'évaluation des études incluses dans la revue). Cette revue a été exclue de notre évaluation.

Les résultats de cette analyse critique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Présentation des rapports d'évaluation technologique analysés

Auteur, année, référence, pays	<i>National Institute for Health and Care Excellence, 2014 (34)</i> UK	<i>BlueCross BlueShield Association of Alabama, 2014 (35)</i>
Type	<ul style="list-style-type: none"> • La revue systématique de la littérature par un groupe externe. • Consultation des parties prenantes. • Développement d'un modèle d'analyse de décision et un modèle de Markov pour évaluer le rapport coût-efficacité de la mesure de FeNO dans le diagnostic et la gestion de l'asthme. 	Revue systématique de la littérature.
Objectifs	Evaluer l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité de la mesure du FeNO pour le diagnostic et la gestion de l'asthme.	Evaluer l'efficacité clinique de la mesure des marqueurs expirés (FeNO et condensats de l'air exhalé) de l'inflammation bronchique chez les patients asthmatiques.
Test de référence	Les dispositifs (NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath) de mesure de la FeNO pour le diagnostic et le monitoring de l'asthme (prédiction des exacerbations et ajustement du traitement).	Le dispositif NIOX de mesure de la FeNO.
Comparateur	Le bilan standard de prise en charge de l'asthme selon les recommandations de la <i>British Thoracic Society</i> et du <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (BTS/SIGN) pour la prise en charge de l'asthme de 2012.	La méthode de diagnostic et de contrôle conventionnelle de l'asthme.

Auteur, année, référence, pays	<i>National Institute for Health and Care Excellence, 2014 (34)</i> UK	<i>BlueCross BlueShield Association of Alabama, 2014 (35)</i>
Critères de jugement	La validité de la mesure de la FeNO pour le diagnostic de l'asthme et l'efficacité du monitoring de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO.	Validité de la mesure de la FeNO pour : <ul style="list-style-type: none"> • diagnostic de l'asthme ; • la réponse au traitement anti-inflammatoire. Efficacité de la gestion de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO : <ul style="list-style-type: none"> • monitoring du traitement anti-inflammatoire ; • détection de la résistance aux corticoïdes ; • prédiction des exacerbations ; • optimisation des doses de traitement.
Analyse de la qualité méthodologique	(Grille HTA) bonne qualité méthodologique.	AMSTAR : faible qualité méthodologique.

► Résultats du rapport d'évaluation du NICE

Le tableau de présentation des résultats du rapport d'évaluation technologique du NICE est en Annexe 11.

Le NICE avait identifié 24 études évaluant les performances diagnostiques de la FeNO seule ou associée à un autre test *versus* une variété de tests de références dans des populations de malades différentes. Il s'agit d'études exploratoires de phase 2 et 3 de développement du test diagnostic. Les données incluses étaient de faible niveau de preuve (études comparatives prospectives et rétrospectives, des études transversales et des séries de cas) ; il s'agissait au total de 11 études (sept chez les adultes et quatre chez les enfants).

Les auteurs des études analysées dans cet argumentaire avaient calculé la sensibilité et la spécificité pour tous les seuils possibles de la mesure du NO (courbe ROC).

FeNO *versus* bilan standard (examen clinique associé ou non à la spirométrie) chez les adultes

Les résultats des quatre études chez les adultes ayant été analysées par le NICE (cf. *supra*) pour évaluer les performances diagnostiques des dispositifs de mesure de la FeNO *versus* le bilan standard (examen clinique et exploration fonctionnelle) peuvent être résumés ainsi :

- selon les études, les seuils de la FeNO produisant la plus grande sensibilité variaient de 9 ppb à 15 ppb, avec des sensibilités allant de 85 % à 96 % et la spécificité de 13 % à 48 %. Les seuils donnant la plus haute spécificité variaient de 47 ppb à 76 ppb, avec des sensibilités allant de 13 % à 56 % et une spécificité de 88 % à 100 % ;
- l'estimation globale de la sensibilité et la spécificité pour des valeurs de FeNO variant de 20 ppb à 47 ppb étaient respectivement de 32 % à 88 % et 75 % à 93 %. Les estimations de la spécificité variaient moins et étaient plus élevées que les estimations de la sensibilité suggérant que la mesure de la FeNO serait un test plus spécifique (confirmation du diagnostic) que sensible (exclusion de la maladie). Sur la base de cette hypothèse, le NICE indique que les patients ayant un test positif sont certains d'avoir un diagnostic positif d'asthme, tandis que ceux qui ont le test négatif doivent avoir d'autres tests. L'hétérogénéité des résultats, du schéma

d'étude et des dispositifs de mesure avaient rendus difficile la détermination d'un seuil optimal de sensibilité et de spécificité. Ces estimations des performances diagnostiques étaient présentées sans les intervalles de confiance.

FeNO versus examen clinique chez les enfants

Les résultats des quatre études chez les enfants qui ont fait l'objet d'une analyse par le NICE pour évaluer les performances diagnostiques des dispositifs de mesure de la FeNO *versus* le bilan standard (examen clinique et exploration fonctionnelle) sont les suivants :

- lors de la sélection du seuil de mesure de la FeNO avec la plus grande sensibilité, les résultats étaient similaires à ceux des cohortes adultes : pour les seuils variant entre 5 ppb et 20 ppb, les sensibilités allaient de 89 % à 94 % et la spécificité de 14 % à 70 %. Lors de la sélection du seuil avec la plus grande spécificité, les résultats étaient également semblables à ceux des cohortes adultes. Les seuils ont été un peu plus bas, et variaient de 30 ppb à 50 ppb avec des sensibilités variant de 20 % à 50 % et la spécificité de 92 % à 100 %. Ces valeurs étaient présentées non accompagnées d'intervalles de confiance.

FeNO versus le test d'hyperréactivité bronchique

Trois études conduites chez les adultes ont été analysées par le NICE pour évaluer les performances diagnostiques des dispositifs de mesure de la FeNO *versus* le test d'hyperréactivité bronchique :

- une étude avait comparé la FeNO au test de provocation à l'adénosine. Cette étude avait trouvé 100 % de sensibilité (29 % de spécificité) avec un seuil de FeNO à 30 ppb, suggérant que la mesure de la FeNO serait un test plus sensible que spécifique (test d'élimination diagnostic) ;
- deux autres études avaient comparé la FeNO au test de provocation à la métacholine ; les seuils de mesure de la FeNO pour des valeurs élevées de sensibilité et de spécificité variaient de 34 ppb à 40 ppb ; les estimations de la sensibilité variaient entre 24 % et 74 % et la spécificité de 73 % à 99 %.

Ces estimations des performances diagnostiques étaient présentées sans les intervalles de confiance.

Conclusions et recommandations des auteurs du NICE

Les performances diagnostiques de la mesure du NO variaient en fonction des valeurs seuils de la FeNO ; par ailleurs, la mesure du NO était présentée soit comme un test spécifique quand il était comparé au bilan standard, soit comme un test sensible quand le test de comparaison considéré était le test d'hyperréactivité bronchique.

Le comité d'experts du NICE avait considéré que l'absence d'une méta-analyse sur les performances diagnostique des tests FeNO signifiait qu'il y avait une plus grande incertitude quant aux performances diagnostiques des appareils de FeNO dans cette évaluation. Néanmoins, la spécificité des dispositifs avait été considérée comme acceptable s'ils étaient utilisés dans les conditions prévus (test de confirmation diagnostic). Étant donné la complexité du diagnostic d'asthme, le comité d'experts avait conclu de la mesure de la FeNO n'avait pas fait la preuve de son efficacité pour remplacer la stratégie diagnostic actuelle et devrait donc être utilisée comme un *add-on* pour la prise en charge des patients asthmatiques.

Pour l'analyse médico-économique, le comité a conclu que la mesure de la FeNO et le test de réversibilité bronchique chez les adultes et les enfants produisaient des QALYs (Echelle QALY : *Quality Adjusted Life Years*)² égales ou supérieures pour un ratio cout-utilité (ICER : *Incremental*

² QALY : la durée de vie supplémentaire est pondérée par une mesure de qualité de vie.

Cost-Effectiveness Ratio)³ inférieur à d'autres tests. Par ailleurs, il a noté que l'utilisation du test de mesure de la FeNO en conjonction avec les tests existants était plus rentable que lorsque ces tests étaient utilisés seuls.

Les auteurs du NICE avaient, en conclusion, considéré la mesure de la FeNO comme un test spécifique et de ce fait, la mesure du NO serait un test ayant une bonne valeur prédictive positive.

Le NICE sur la base des recommandations du *British Guideline on the Management of Asthma* 2012) (36) (cf. paragraphe 5.2.3 résultats des recommandations) a donc positionné la mesure de la FeNO comme une option pour aider au diagnostic de l'asthme chez l'adulte et l'enfant :

- « qui, après examen clinique initial, sont considérés comme ayant une probabilité intermédiaire d'asthme (tels que définis dans *the British Guideline on the Management of Asthma* 2012)⁴ et ;
- lorsque le test FeNO est destiné à faire en combinaison avec d'autres options de diagnostic selon *the British Guideline on the Management of Asthma* 2012 ;
- un examen plus poussé est recommandé pour les personnes dont le résultat de la FeNO est négatif car un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic d'asthme ».

5.2.3 Recommandations de bonnes pratiques

Pour la question de la place de la mesure du NO dans la stratégie diagnostique de l'asthme, 11 recommandations internationales ont été identifiées, dont celle de l'*American Thoracic Society* (ATS) de 2011 (29) qui avait pour objectif d'élaborer des recommandations pour l'interprétation de la mesure de la FeNO dans la pratique clinique ; les dix autres recommandations avaient pour objectif d'élaborer des recommandations pour la prise en charge de l'asthme (diagnostic et thérapeutique) :

- le *Global Strategy for Asthma* (GINA) de 2011 (10) et son actualisation de 2014 (3) sont des recommandations conjointes du Royaume-Uni, des USA, de l'Afrique du sud, des Pays-Bas, du Canada, du Brésil en collaboration avec l'Institut national du cœur, poumon et sang et l'OMS ;
- les recommandations anglaises : *Guidelines Network du British Thoracic Society* et du *Scottish Intercollegiate* (36) ;
- les recommandations américaine de l'*American Thoracic Society* de 2011 (29), de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2012 (38), du *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* (VA/DOD) de 2009 (39) ;
- les recommandations espagnole de la GEMA de 2009 (40) ;
- les recommandations conjointes des deux principales sociétés savantes internationales regroupant pneumologues, allergologues, physiologistes et pneumo-pédiatres (l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS)) qui ont commencé à publier les premières recommandations en 1997 (41), ainsi que les mises jour de 2005 (27), de 2009 (17) et de 2014 (42).

► Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces recommandations a été appréciée avec la grille AGREE II (Annexe 2) ; les résultats de cette analyse critique sont présentés en Annexe 3 et Annexe 4.

En résumé :

- une recommandation est de bonne qualité méthodologique, celle de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* de 2014 (42) ;

³ ICER : la différence de coûts entre les deux stratégies sur la différence d'efficacité moyenne entre les deux stratégies.

⁴ <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/section2.html> (37).

- trois recommandations de qualité méthodologique moyenne : le *Global Strategy for Asthma* (GINA) de 2014 (3), le *Guidelines Network du British Thoracic Society* et du *Scottish Intercollegiate* de 2012 (36), les recommandations ATS/RES de 2009 (17) ;
- six recommandations sont de mauvaise qualité méthodologique : de l'*American Thoracic Society* (ATS) de 2011 (29), le *Global Strategy for Asthma* (GINA) de 2011 (10), de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2012 (38), du *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* (VA/DOD) de 2009 (39), les recommandations espagnole de la GEMA de 2009 (40), les recommandations conjointes de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* de 2009 (17).

► Résultats

Sur les dix recommandations traitant de la question de la place de la mesure du NO dans le diagnostic, seules quatre de qualité méthodologique (bonne et moyenne) ont été retenues pour cette indication. Les six recommandations de mauvaise qualité exclues de cette analyse sont anciennes, ne prennent pas en compte des études de niveau de preuve élevées et ne permettent donc pas de répondre à la question.

Le tableau récapitulatif des résultats des recommandations retenues sur la place de la mesure du NO en fonction des indications revendiquées est présenté en Annexe 5.

D'après les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2014 (3)

La mesure de la FeNO n'a pas fait ses preuves comme étant utile pour établir le diagnostic de l'asthme (**Grade A**) (cf. Annexe 6).

Selon le *British Thoracic Society* et le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* de 2012 (BTS/SIGN) (36)

Sur la base de l'évaluation clinique initiale, il devrait être possible de déterminer la probabilité d'un diagnostic d'asthme chez les enfants. L'histoire de la maladie et l'examen clinique permettraient généralement de classer un enfant dans l'un des trois groupes suivants :

- forte probabilité - diagnostic d'asthme probable ;
- faible probabilité - autre diagnostic que l'asthme probable ;
- probabilité intermédiaire - le diagnostic incertain.

Selon les auteurs, chez les enfants, l'élévation de la FeNO n'est ni un marqueur sensible, ni spécifique de l'asthme avec un chevauchement des valeurs chez les enfants sains. La FeNO est étroitement liée à l'état atopique, l'âge et la taille. En l'état actuel des connaissances, les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant au rôle de marqueurs de l'inflammation éosinophilique dans le diagnostic de l'asthme chez les enfants. Ils peuvent avoir un rôle dans l'évaluation de la gravité de la maladie ou la réponse au traitement.

Chez les adultes, le diagnostic de l'asthme est basé sur l'histoire de la maladie et l'examen clinique. La confirmation repose sur la démonstration de l'obstruction bronchique variable sur de courtes périodes de temps. La spirométrie est le test initial de référence pour évaluer la présence et la sévérité de l'obstruction bronchique. Les adultes sont donc classés comme ayant une probabilité élevée, faible ou intermédiaire de l'asthme :

- chez les patients présentant une probabilité élevée de l'asthme, il est recommandé de passer directement à un essai de traitement Et de réserver des tests supplémentaires pour ceux dont la réponse à un essai de traitement est médiocre ;
- chez les patients avec une faible probabilité de l'asthme, dont les symptômes laissent penser à un autre diagnostic, il est recommandé d'enquêter et de gérer en conséquence. Il est suggéré de reconsidérer le diagnostic de l'asthme chez ceux qui ne répondent pas au traitement ;

- l'approche privilégiée chez les patients ayant une probabilité intermédiaire d'asthme est de procéder à de nouvelles enquêtes, y compris un essai explicite de traitements pour une période déterminée, avant de confirmer un diagnostic et établir un traitement d'entretien.

Les résultats de la spirométrie seraient également utiles où l'histoire initiale et l'examen laissent une réelle incertitude sur le diagnostic. Dans de tels cas, le diagnostic différentiel et l'approche de l'évaluation est différente chez les patients avec ou sans obstruction des voies respiratoires.

Selon ces recommandations, d'autres tests d'obstruction des voies respiratoires, la réactivité bronchique et l'inflammation des voies aériennes peuvent également fournir une aide pour le diagnostic de l'asthme, mais il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats de ces tests modifieraient la probabilité d'un diagnostic de l'asthme.

Investigations chez les patients ayant une probabilité intermédiaire d'asthme

- Patients présentant une obstruction des voies aériennes supérieures (VEMS/CVF < 0,7)

Les tests de la variabilité des débits expiratoires de pointe, les volumes pulmonaires, transfert de gaz, une hyperréactivité bronchique et l'inflammation des voies aériennes sont d'une valeur limitée pour discriminer les patients présentant une obstruction des voies aériennes établie due à l'asthme de ceux dont l'obstruction du flux d'air est due à d'autres conditions.

- Il est recommandé de prévoir pour ses patients un test de réversibilité ou un essai de traitement pour une période déterminée (**accord d'experts**) (cf. Annexe 6).

- Patients sans obstruction des voies aériennes supérieures (VEMS/CVF > 0,7)

Chez les patients présentant une spirogramme normale ou quasi-normale, il est utile de chercher des preuves d'hyperréactivité bronchique et/ou inflammation des voies respiratoires. Ces tests sont sensibles, donc les résultats normaux permettent d'éliminer le diagnostic d'asthme.

- Il est recommandé d'organiser de nouvelles investigations avant de commencer le traitement (**accord d'experts**) (cf. Annexe 6).

Le guide indique que la mesure de la FeNO (< 25 ppb) avait une sensibilité élevée et une spécificité moyenne chez les patients non traités. Cependant, la mesure du NO dans l'air expiré est limitée à quelques centres et plus de recherches sont nécessaires avant de pouvoir la recommander.

En conclusion, pour le BTS/SIGN chez les adultes dont il y a une incertitude de diagnostic et aucune preuve d'obstruction des voies respiratoires à l'évaluation initiale, la mesure de l'hyperréactivité bronchique reste possible (**Grade C**) (cf. Annexe 6).

Recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (ATS/ERS) de 2009 (17)

Selon ces recommandations conjointes qui avaient pour objectifs d'élaborer des recommandations sur la standardisation des résultats (points clés) portant sur le contrôle de l'asthme, la sévérité et les exacerbations dans la pratique clinique et les essais cliniques pour les adultes et les enfants âgés de plus de six ans, les mesures de la FeNO pouvaient être utilisées comme marqueur de substitution de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes (**accord d'experts**) (cf. Annexe 6).

Recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (ATS/ERS) de 2014 (42)

En 2014, les recommandations de l'ATS/ERS ont porté sur la définition, l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère ; il n'a pas été fait mention de la FeNO comme outil diagnostique. Ces recommandations font état des résultats d'études transversales sur l'asthme sévère qui avaient indiqué une certaine utilité potentielle de la FeNO comme mesure de la fréquence des symptômes, comme preuve d'obstruction chez les patients les plus sévères, ainsi que la prédiction de la fréquence de consultation d'urgence liées à une crise.

5.2.4 Résultats d'essais cliniques contrôlés randomisés issus de la recherche bibliographique complémentaire

La recherche bibliographique complémentaire n'a pas permis d'identifier de nouvelles données sur l'intérêt de la mesure du NO dans le diagnostic de l'asthme depuis la publication du rapport du NICE.

En résumé, sur la base du rapport d'évaluation technologique du NICE et quatre recommandations retenues pour la place de la mesure du NO dans la stratégie diagnostique :

- il n'y a pas de seuil validé de la FeNO utilisé pour le diagnostic de l'asthme, le seuil optimal de FeNO pour le diagnostic de l'asthme variait entre les études ; par conséquent, il n'est pas possible de déterminer la vraie sensibilité et la spécificité de ce test pour le diagnostic de l'asthme ;
- d'après le rapport d'évaluation technologique du NICE, la mesure de la FeNO est toutefois considérée comme une option pour aider au diagnostic de l'asthme chez l'adulte et l'enfant ;
- l'évaluation du NICE pour cette question présente des limites qui sont liées non pas à la méthode d'évaluation mais plutôt aux données incluses. Pour rappel, aucune donnée n'avait été retrouvée permettant d'évaluer l'utilité clinique de la mesure du NO pour le diagnostic de l'asthme. L'utilité clinique de la mesure de la FeNO comme test diagnostique avait donc été estimée aux moyens des données de validité clinique, sur l'hypothèse que la mesure du NO est un test spécifique ce qui impliquerait pour résultat du test : moins de faux positifs et bonne valeur prédictive positive. Ces estimations avaient inclus un grand nombre d'hypothèses et d'extrapolations non étayées par des preuves scientifiques. Par ailleurs, le NICE prend en compte dans ses conclusions des données médico-économiques ce qui pourrait expliquer ses conclusions, à savoir la recommandation de la mesure du NO comme aide au diagnostic ;
- au total, pour les quatre recommandations de bonnes pratiques analysées pour cette question, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure avec certitude si la mesure du NO exhalé est utile cliniquement pour le diagnostic de l'asthme par rapport au bilan standard (examen clinique et exploration fonctionnelle) :
 - trois ne recommandent pas la mesure du NO pour le diagnostic de l'asthme,
 - seule la recommandation conjointe de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* (ATS/ERS) de 2009 indique que les mesures de la FeNO peuvent être utilisées comme marqueur de substitution de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes ;
- les données de la littérature synthétique disponibles ne permettent pas de conclure quant à la valeur ajoutée clinique de la pratique de ce test diagnostique dans la stratégie de prise en charge des patients asthmatiques ;
- les données de la littérature sont convergentes.

5.3 Intérêt du NO exhalé pour le monitoring de l'asthme

L'utilité clinique du monitoring de l'asthme basée sur la FeNO par rapport à la stratégie standard (examen clinique associée au non à la spirométrie et débitmètre de pointe) est évaluée suivant les critères de jugement : exacerbations pour le critère principal, utilisation (dose) de corticoïdes et scores de symptômes pour les critères secondaires.

5.3.1 Revues systématiques

Cinq méta-analyses de 2009 à 2015 ont été identifiées et analysées.

L'objectif principal de quatre méta-analyses était d'évaluer l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques (avec ou sans spirométrie/débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes (43-46).

Une méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la FeNO ou le comptage des éosinophiles dans l'expectoration par rapport aux symptômes cliniques (avec ou sans spirométrie/débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes (47).

► Qualité méthodologique

Les résultats d'analyse critique de ces méta-analyses avec la grille AMSTAR (Annexe 7) sont détaillés dans l'Annexe 8.

- La méta-analyse de Min et *al.* (46)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'utilité clinique du monitoring de l'asthme chez les enfants guidée par la mesure du NO.

L'évaluation de la qualité méthodologique des études originales n'était pas renseignée.

Les critères de jugement étaient multiples : valeur de la FeNO, VEF1 (le volume expiratoire forcé durant la première seconde), la dose de corticoïdes, le pourcentage de patients ayant des exacerbations d'asthme.

L'analyse critique de cette MA avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique moyenne. Cette méta-analyse a été exclue de l'évaluation.

- Les deux méta-analyses de Cochrane de 2009 (43) et 2012 (47)

La méta-analyse de 2009 (43) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO par rapport au bilan standard (symptômes cliniques avec ou sans spirométrie/débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes.

La méta-analyse de 2012 (47) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO ou par le comptage des éosinophiles dans l'expectoration par rapport au bilan standard (symptômes cliniques avec ou sans spirométrie/débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes.

Pour la question d'évaluation de l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO comparée à celle de l'examen clinique, ces deux méta-analyses avaient inclus les mêmes études. Il s'agissait de six essais cliniques contrôlés randomisés comparant l'ajustement de traitement de l'asthme basé sur la mesure de la FeNO par rapport au bilan standard (deux études chez les patients adultes et quatre études chez les enfants).

L'évaluation de la qualité méthodologique des études originales avec le guide PRISMA et l'analyse du risque de biais avait été faite avec la méthode Cochrane suivants les items :

- ▶ technique de randomisation,
- ▶ allocation des groupes d'interventions,
- ▶ l'insu,
- ▶ données incomplètes,
- ▶ publication non sélective des résultats.

Les études incluses étaient de bonne qualité méthodologique avec tout de même des différences significatives notamment pour la définition des exacerbations, le mode de recours à la corticothérapie orale, les niveaux de seuil de la FeNO, les stratégies de contrôle et d'ajustement du traitement.

Le critère principal d'évaluation de ces MA était le nombre de patients ayant des exacerbations d'asthme durant la période de suivi.

Les critères secondaires étaient la différence moyenne des résultats des mesures liées à l'asthme (données objectives), le nombre de participants présentant des effets indésirables des interventions et le nombre de participants souffrant de complications telles que la nécessité de changement de médicament (données symptomatiques). Ces proportions et l'amélioration clinique moyenne avaient été déterminées selon la hiérarchisation des mesures d'évaluation suivante :

- les hospitalisations, consultation récente au service d'urgence pour asthme,
- le recours à la corticothérapie,
- les scores des symptômes, (questionnaire qualité de vie, échelle visuelle analogique) évalués par le patient (adulte ou enfant), les parents ou les soignants et par les cliniciens,
- la spirométrie (VEMS, DEP), l'hyperréactivité bronchique,
- l'utilisation des bronchodilatateurs (agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques).

La dose de corticoïdes inhalés utilisée avait également été décrite en analyse *post-hoc*.

L'analyse critique de ces MA avec la grille AMSTAR a montré une bonne qualité méthodologique.

- La méta-analyse de Jartti et *al.* (44)

Jartti et *al.*, en 2012, avaient réalisé une MA dont l'objectif principal était l'évaluation l'efficacité de la stratégie de l'adaptation de la prise en charge de l'asthme chez les enfants avec la mesure de la FeNO par rapport à une stratégie basée sur les lignes directrices et l'objectif secondaire était d'examiner les facteurs cliniques qui influent les valeurs de la FeNO pour mettre en évidence les facteurs de confusion chez les enfants.

Les critères d'évaluation de cette MA étaient multiples : dose de corticoïdes à la fin de la période d'étude, les exacerbations d'asthme nécessitant au moins un recours aux corticoïdes durant la période d'étude, le VEF1 et les valeurs de la FeNO à la fin de la période d'étude.

Cette MA a notamment inclus dans son analyse une étude de mauvaise qualité méthodologique, du fait du manque de données publiées et l'absence d'information sur la randomisation et l'insu (étude qui avait été exclue de la MA Cochrane de 2009).

L'analyse de cette MA avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique faible (cf. Annexe 8).

- La méta-analyse de James et *al.* (45)

Cette MA conduite en 2013 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la mesure de la FeNO comparée à celle suivant l'examen clinique chez les adultes.

Le critère d'évaluation de cette MA était la fréquence de survenues d'exacerbations d'asthme par patient sur la période de suivi.

Cette MA avait inclus dans son analyse une étude de 2011 portant sur un sous-groupe de population (220 femmes enceintes). L'inclusion de cette étude introduit la possibilité de biais de sélection (analyse d'un sous-groupe de population qui n'est pas représentatif de la population cible) et de biais de mesure du critère de jugement (les femmes enceintes asthmatiques bénéficient d'un meilleur suivi que la population asthmatique en général). L'hétérogénéité des résultats n'a pas été prise en compte dans la formulation des conclusions.

Par ailleurs, la publication ne fournit pas de données sur l'analyse critique des études incluses, les critères de jugement pris en compte étaient différents de ceux des autres revues systématiques.

L'analyse de cette MA avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique faible (cf. Annexe 8).

En résumé, seules les deux méta-analyses de Cochrane (43, 47) de bonne qualité méthodologique ont été retenues pour cette évaluation. Les méta-analyses de James et *al.* (45) et de Jartti et *al.* (44) ont été exclues de cette analyse car ayant inclus pour l'une, dans son analyse, une étude de faible niveau de preuve pouvant être une source de plusieurs biais et l'autre, pour l'inclusion

d'un sous-groupe de population pouvant également entraîner des biais dans les résultats des méta-analyses réalisées. Dans ces méta-analyses, un biais de publication n'est de plus pas exclu, la liste des études non incluses n'étant pas documentée ; enfin, l'analyse critique des études originales n'est pas renseignée (cf. Annexe 8).

► Résultats des méta-analyses

Le tableau récapitulatif des résultats des méta-analyses est présenté en Annexe 9.

Exacerbations

Les méta-analyses Cochrane de 2009 (43) et 2012 (47) portant sur les mêmes études dont l'objectif était l'évaluation de l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques ont montré que :

- chez les adultes, le nombre de sujets ayant au moins une exacerbation sur la période d'étude (52 semaines) n'était statistiquement pas différent entre les deux groupes de suivi OR=0,85 IC 95 % [0,30;2,43]. La survenue d'exacerbations n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes d'interventions, D=-0,14 IC 95 % [-0,41;0,12] ;
- chez les enfants et adolescents, le nombre de sujets ayant eu au moins une exacerbation sur la période d'étude n'était pas statistiquement différent entre le groupe FeNO *versus* le groupe contrôle OR=0,75 IC 95 % [0,55;1,01]. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes d'interventions pour la survenue d'exacerbations D=-0,18 IC 95 % [-0,42;0,06].

Réponse et ajustement de la corticothérapie

Le critère de jugement considéré pour cette question était la dose de corticoïde à la fin de l'étude.

Les résultats des méta-analyses par le modèle à effet fixe pour le critère de jugement recours à la corticothérapie chez les adultes et les enfants étaient opposés : la dose de corticoïdes inhalés était significativement moins élevée dans le groupe FeNO *versus* le groupe contrôle D=-450 µg IC 95 % [-676,76;-223,34] (p<0,0001) chez les adultes ; en revanche, chez les enfants et les adolescents, la dose de corticoïdes était significativement plus élevée dans le groupe FeNO par rapport au groupe contrôle (D=140 µg IC 95 % [28,94;251,42] (p=0,014) (47).

Chez les enfants et les adolescents, le test d'hétérogénéité pour ce critère de jugement était de $I^2=42\%$, p=0,18), et la Cochrane de 2009 (43), malgré le test d'hétérogénéité non significatif, avait préféré une analyse par le modèle à effet aléatoire. Le résultat de cette analyse n'avait démontré aucune différence de dose de corticoïdes inhalés entre les deux groupes d'intervention D=121 mcg/jr IC 95 % [-32,24;276,03].

Scores de symptômes

Les scores des symptômes (index de contrôle de l'asthme spécifiques de qualité de vie, l'échelle visuelle analogique, le journal d'asthme et l'échelle de Likert) n'étaient pas différents entre les groupes FeNO et bilan standard chez les adultes et les enfants, la différence moyenne était respectivement de -0,10 IC 95 % [-0,33;0,12] et 0,13 IC 95 % [-0,32;0,57] (47).

Analyses de sensibilité

En 2009, les analyses de sensibilité n'avaient pas pu être effectuées pour la plupart des critères spécifiés. Les analyses utilisant le modèle à effet aléatoire étaient rapportées pour les résultats individuels ci-dessus. L'analyse en intention de traiter n'avait pas modifié la direction ou la signification des résultats (43). Cependant, en 2012, les analyses de sensibilité n'avaient pas modifié la direction ou la signification pour le critère de jugement principal (exacerbations) mais, pour la dose finale de corticoïdes chez les enfants, la différence était non significative entre les groupes d'intervention.

Conclusions des auteurs des MA

Les méta-analyses concluaient que l'adaptation des traitements de l'asthme en fonction des niveaux de FeNO n'avait pas démontré son efficacité dans la prise en charge de la maladie chez les adultes et les enfants.

5.3.2 Rapport d'évaluation technologique

Le NICE dans son rapport d'évaluation technologique (34) avait identifié des études contrôlées randomisées dont l'objectif était la gestion de l'asthme sur la base de la FeNO par rapport à l'examen clinique :

- quatre études contrôlées randomisées évaluant l'utilité clinique de la mesure du NO par rapport au bilan standard (examen clinique associé ou non à la spirométrie) pour le monitoring de l'asthme chez les adultes avaient été analysées par le NICE ;
- cinq études contrôlées randomisées évaluant l'utilité clinique de la mesure du NO par rapport au bilan standard (examen clinique associé ou non à la spirométrie) pour le monitoring de l'asthme chez les enfants avaient été analysées par le NICE.

Les critères de jugement d'efficacité de la prise en charge de l'asthme basée sur la mesure du NO incluait les exacerbations d'asthme, l'utilisation de corticoïdes inhalés et la qualité de vie.

Le critère de jugement principal commun à toutes les études était le taux d'exacerbation par personne-année durant la période de suivi (exacerbations légères et modérées). Pour le critère de jugement exacerbations sévères, une étude a montré que le taux d'exacerbations par personne-année était significativement réduit dans le groupe FeNo *versus* le groupe contrôle ; tandis que pour les autres études, la différence de l'effet entre les résultats de l'utilisation des corticoïdes et les résultats portant sur le critère de jugement composite (exacerbations modérées et sévères) n'était pas démontrée.

Deux méta-analyses « exploratoire »⁵ avaient donc été conduites, l'une sur le critère de jugement exacerbations modérées et sévères et l'autre pour évaluer l'efficacité de la mesure du NO expiré pour la réponse au traitement par corticostéroïdes et optimiser ce traitement ; le critère de jugement pour cette question était la dose de corticoïdes moyenne par jour à la fin de la période d'étude (une étude avait rapporté la dose moyenne de corticoïdes par mois).

Pour le critère de jugement composite « toutes exacerbations et taux d'échec du traitement (exacerbations ou perte de contrôle) », trois études avaient été identifiées et une méta-analyse « analytique » avait été conduite pour combiner les résultats de ces études.

► Résultats du rapport du NICE (cf. Annexe 11)

Exacerbations

Chez les adultes, les résultats de la méta-analyse conduite avec un modèle à effet fixe avaient montré une hétérogénéité statistiquement non significative. Les exacerbations majeurs (sévéres) sur la période d'étude n'étaient statistiquement pas différents entre les deux groupes de suivi (le groupe FeNO *versus* le groupe contrôle) OR=0,87 IC 95 % [0,64;1,19] p=0,38.

Deux études analysées par le NICE avaient rapportées des résultats portant sur le nombre d'exacerbations résultant de l'utilisation des corticoïdes. Les résultats de l'effet étaient divergents et statistiquement non significatifs. Une analyse de sensibilité avait été conduite, la différence entre les deux groupes de suivi n'était pas statistiquement significative OR=0,90 IC 95 % [0,56;1,45], ce

⁵ “[...] when the goal is to resolve controversy, or pose and answer new questions the main concern of the meta-analysis is to explain the variation in the effect sizes. We refer to this application of a meta-analysis as an «exploratory» meta-analysis. In this second type of meta-analysis the characteristics of the different studies become the focus of the analysis. [...]”(48).

qui suggérait que la différence des protocoles d'études, des protocoles d'ajustement de traitement et les caractéristiques des patients pourrait expliquer la divergence du sens de l'effet.

Trois études analysées par le NICE avaient rapporté des résultats portant sur le critère de jugement composite englobant toutes exacerbations et taux d'échecs du traitement. Le groupe d'évaluation avait considéré similaires les critères exacerbations et taux d'échec du traitement et avait retenu le « taux d'échec de traitement » comme représentant du critère composite. Le taux d'échec du traitement était statistiquement significatif en faveur du groupe de patients suivi par la mesure de la FeNO OR=0,58 IC 95 % [0,43;0,77].

Chez les enfants, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de suivi pour le taux d'exacerbations.

Réponse et ajustement de la corticothérapie

Chez les adultes, les résultats de la méta-analyse avaient montré un effet global non significatif entre le groupe suivi par la FeNo *versus* le groupe contrôle de -0,24 µg/jour IC 95 % [-0,52;0,07] p=0,13.

Pour les enfants, l'ensemble des études avait montré une augmentation de la dose de corticoïdes inhalés dans le groupe FeNO par rapport au groupe contrôle mais le groupe d'évaluation du NICE n'a pas présenté les résultats de cette méta-analyse. Cependant, il est à noter qu'il y avait une grande variabilité entre les études. Ces différences pourraient être attribuées aux spécificités des protocoles d'ajustement des traitements ou aux caractéristiques des patients inclus dans les études. Les deux études, qui comprenaient des enfants dont l'asthme était difficile à traiter ou non contrôlée, avaient une augmentation de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés, tandis que les études qui ne comprennent pas des enfants ayant ces caractéristiques n'avaient aucune augmentation significative.

Le comité d'experts a conclu, au vu des résultats de la revue systématique, que les résultats cliniques sur l'utilisation des corticoïdes inhalés chez les enfants guidée par la mesure de la FeNO étaient incertains et a recommandé des études supplémentaires pour démontrer le bénéfice du monitoring de la corticothérapie fondée sur la mesure de la FeNO.

Sur la base de l'analyse médico-économique et malgré les incertitudes relatives aux estimations, le comité d'experts a estimé que le ratio coût-utilité (ICER : *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) de la mesure de la FeNO par QALY (Echelle QALY : *Quality Adjusted Life Years*) gagné était faible ; par conséquent, l'utilisation de la mesure de la FeNO était donc susceptible d'être rentable chez les adultes. Chez les enfants, le comité a conclu que le ratio coût-utilité par QALY gagné pour la gestion de l'asthme était susceptible d'être inférieur.

Le comité a donc finalement considéré la mesure de la FeNO chez les adultes et les enfants comme cliniquement et économiquement efficace quand cette mesure est utilisée en option pour soutenir la gestion symptomatique de l'asthme chez les patients sous corticoïdes inhalés. Pour la prise en charge de l'asthme chez les adultes et les enfants, le comité a conclu par ailleurs que les mesures de la FeNO pourraient permettre aux patients et aux médecins d'améliorer l'observance du traitement.

Scores de symptômes

Sur les quatre études incluses dans la méta-analyse conduite par le NICE, deux études avaient mesuré les scores de contrôle de l'asthme en utilisant les index de contrôle de l'asthme spécifiques de qualité de vie questionnaire (*Asthma Quality of Life Questionnaire* : AQLQ). Le monitoring de l'asthme basé sur la FeNO n'avait pas d'effet sur le score total de contrôle de l'asthme avec différence moyenne de 0,00 IC 95 % [-0,20;0,20].

► Recommandations du NICE

Le comité d'experts du NICE conclut que la gestion de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO permettrait de réduire le taux d'exacerbation chez les adultes, mais l'ampleur et la durée de cet effet étaient incertains (aucune étude n'avait rapporté des résultats au-delà d'une année de suivi).

Le NICE a émis les recommandations suivantes :

- « la mesure de la FeNO ne devrait pas être recommandée pour stopper l'utilisation de corticoïdes inhalés chez les adultes ou les enfants dont l'asthme est bien géré ;
- la mesure de la (FeNO) est recommandée comme une option pour soutenir la prise en charge symptomatique de l'asthme (telle que définie dans le *British Guideline on the Management of Asthma* 2012) (cf. paragraphe 5.3.3 résultats recommandations) (36) chez les personnes qui présentent des symptômes malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés ».

5.3.3 Recommandations de bonnes pratiques

Six recommandations de bonnes pratiques ont été identifiées concernant la question de la place de la mesure de la FeNO pour le monitoring de l'asthme.

Les quatre recommandations suivantes ont déjà fait l'objet d'analyse méthodologique pour les questions précédentes (cf. Annexe 4) :

- actualisation 2014 du *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (3) ;
- les recommandations de la *Canadian Thoracic Society* (49) ;
- le guide de bonnes pratiques de la Société thoracique britannique et du collège écossais de 2012 (36) ;
- les recommandations de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* (ATS/ERS) de 2009 (17) et de 2014 (42).

Les deux autres recommandations internationales identifiées ont fait l'objet d'une analyse méthodologique (cf. Annexe 3) :

- la mise à jour 2012 des recommandations canadiennes (49), le comité sur l'asthme de la Société canadienne de thoracologie a mis à jour en 2010 (50) et en 2012, le diagramme du continuum de prise en charge de l'asthme basé sur les lignes directrices de l'initiative mondiale 2008 sur l'asthme ;
- les recommandations américaines du *National Heart, Lung and Blood Institutes of Health* (NHLBI) de 2007 (51).

► Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces deux recommandations a été appréciée avec la grille AGREE II et les résultats de cette analyse et les niveaux de preuve et gradations utilisées figurent en Annexe 4 et Annexe 6.

En résumé,

- la recommandation canadienne de 2012 est de bonne qualité méthodologique ;
- la recommandation du NHLBI est de qualité méthodologique moyenne.

► Résultats des recommandations (cf. Annexe 5)

Pour le *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2014 (3)

Les patients (principalement les non-fumeurs) présentant des symptômes respiratoires non spécifiques, un taux de FeNO > 50 ppb a été associé à une bonne réponse aux corticoïdes inhalés à court terme ; le GINA rappelle qu'il n'y avait pas d'études évaluant l'innocuité des corticoïdes chez les patients présentant des faibles valeurs initiales de NO expiré. En conclusion, en l'état actuel, la mesure de la FeNO ne peut pas être recommandée pour décider l'initiation du traitement par les corticoïdes inhalés chez les patients asthmatiques (**Grade A**) (cf. Annexe 6).

Par ailleurs, ni le traitement guidé par les expectorations, ni la mesure de la FeNO n'est recommandée en population générale (**Grade A**) (cf. Annexe 6).

La Canadian Thoracic Society (CTS) (49)

Dans la mise à jour de ces recommandations du diagramme de prise en charge de l'asthme en 2012, le CTS recommande le comptage des éosinophiles en plus des mesures standard de contrôle de l'asthme pour ajuster la corticothérapie chez les patients âgés de 18 ans et plus ayant un asthme modéré à sévère pour les soins tertiaires ou dans les centres spécialisés (**Recommandation grade 1B**) (cf. Annexe 6). Par ailleurs, la CTS ne propose pas l'utilisation systématique de la mesure de la FeNO, soit en complément ou à la place des mesures standards de contrôle de l'asthme chez les adultes et les enfants. Elle conclut que l'insuffisance de preuves ne permet pas de recommander l'utilisation de FeNO pour l'adaptation de la dose d'ICS par rapport à l'adaptation des ICS sur la base des symptômes cliniques (49).

Selon le guide de bonnes pratiques de la Société thoracique britannique et du collège écossais de 2012 (36)

L'élévation de la FENO (> 50 ppb chez les adultes et > 25 ppb chez les enfants) est un facteur prédictif d'une réponse positive aux corticoïdes. Une faible FeNO (< 25 ppb chez les adultes et < 20 ppb chez les enfants de moins de 12 ans) pourrait avoir un rôle dans l'identification des patients pouvant arrêter la corticothérapie en toute sécurité.

Les auteurs du guide rappellent que « les études chez les enfants ont montré que des mesures de routine du débit expiratoire de pointe, de l'hyperréactivité bronchique ou la mesure du NO expiré (FeNO) ne fournissent pas d'informations supplémentaires lorsqu'ils sont couplés à une stratégie de gestion des symptômes ; tout comme la fonction pulmonaire normale n'indique pas toujours l'asthme bien contrôlé ». La Société thoracique britannique conclut que : « certains patients ont un déclin accéléré de la fonction pulmonaire en termes de VEMS ; les facteurs de risque et les stratégies de traitement pour ces patients sont mal définis. Des recherches plus poussées dans ce domaine sont une priorité importante. Une meilleure compréhension de la variabilité naturelle des biomarqueurs indépendamment de l'asthme est requise et des études sont nécessaires pour identifier le sous-groupe de patients pour qui l'adaptation du traitement en fonction des biomarqueurs serait efficace ».

Recommandations non gradées :

- l'utilisation de questions fermées pour l'évaluation du contrôle de l'asthme ;
- la surveillance annuelle du poids et de la taille chez les enfants souffrant d'asthme ;
- le fait que les praticiens doivent demeurer conscients que le meilleur moyen de prédire les futures exacerbations de symptômes est la surveillance clinique.

« Chez les adultes, certaines mesures dont le comptage des éosinophiles, la réactivité bronchique et la mesure de la FeNO fournissent des informations sur la réponse aux corticoïdes plutôt que sur le contrôle immédiat de la maladie ».

Les recommandations 2009 de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (ATS/ERS) (17)

L'ATS/ERS avait publié des recommandations sur le contrôle de l'asthme et les exacerbations. Ces recommandations avaient pour objectifs d'élaborer des recommandations sur la standardisation des résultats (points clés) portant sur le contrôle de l'asthme, la sévérité et les exacerbations dans la pratique clinique et les essais cliniques pour les adultes et les enfants âgés de plus de six ans.

Selon ces recommandations pour la pratique clinique, les mesures de la FeNO peuvent être utilisées pour évaluer la probabilité de réponse au traitement par corticostéroïdes. Les faibles valeurs de FENO (25 ppb chez les adultes, 20 ppb chez les enfants) peuvent être particulièrement utiles

pour aider la décision de réduction des doses de corticoïdes, ou encore témoignent de l'absence d'une inflammation bronchique éosinophile en présence de symptômes respiratoires. Chez les enfants, la FeNO peut être utile dans les décisions d'initiation ou d'arrêt de la corticothérapie, et pourrait aider à la surveillance des effets secondaires des médicaments. Toutefois, elles rappellent dans ses conclusions que plus d'informations sont nécessaires sur l'utilité de la mesure FENO comme un outil de suivi de contrôle de l'asthme : « Il est nécessaire afin de transposer de clarifier la relation entre les biomarqueurs et d'autres paramètres de contrôle de l'asthme, d'établir la fréquence optimale de la surveillance, et de confirmer l'efficacité des mesures de biomarqueurs pour les soins santé primaires ». **Ces recommandations ne sont pas gradées.**

Les recommandations 2014 de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (ATS/ERS) (42)

En 2014, l'ATS/ERS avait publié des recommandations sur la définition, l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère. Concernant la question de l'utilité de la gestion de l'asthme guidée par la FeNO en plus des critères cliniques chez les patients atteints d'asthme sévère, la recommandation suggère aux praticiens de ne pas utiliser la mesure de la FeNO pour guider le traitement de l'asthme sévère chez les adultes et les enfants (**recommandation conditionnelle, données de faible qualité**) (cf. Annexe 6)). Cette recommandation indique accorder une valeur supérieure pour éviter les dépenses de ressources supplémentaires et une valeur inférieure sur le bénéfice incertain de la gestion guidée par la mesure de la FeNO ; elle conclut que la surveillance de l'asthme par la mesure de la FeNO à une valeur inférieure pour un bénéfice incertain.

Le guide du National Heart, Lung and Blood Institutes of Health (NHLBI) de 2007 (51)

Dans le guide du NHLBI pour le diagnostic et la gestion de l'asthme, le groupe d'experts recommande certains marqueurs minimalement invasifs pour le suivi du contrôle de l'asthme tels que la spirométrie et l'hyperréactivité bronchique qui sont largement utilisés actuellement dans les soins cliniques de façon appropriés (**Evidence B**) (cf. Annexe 6).

D'autres marqueurs tel que le comptage des éosinophiles et la mesure de la FeNO sont de plus en plus utilisés dans la recherche clinique et nécessiteraient une évaluation plus poussée chez les adultes et les enfants avant qu'ils ne puissent être recommandés comme un outil clinique de routine pour la gestion de l'asthme (**Evidence D**) (cf. Annexe 6).

► Résumé de l'ensemble des recommandations examinées pour la place de la mesure du NO dans le monitoring de l'asthme

Sur l'ensemble des six recommandations analysées pour cette question :

- quatre recommandations sont défavorables ; elles considèrent les données insuffisantes pour recommander la mesure de la FeNO dans le monitoring de l'asthme ;
- deux recommandations sont favorables et jugent donc le recours possible à la mesure de la FeNO pour guider la gestion de l'asthme. Cependant, ces recommandations rappellent la nécessité de faire des recherches complémentaires pour identifier les patients pour qui le monitoring guidé par les biomarqueurs serait efficace pour l'une et pour l'autre de disposer de plus d'informations sur l'utilité de la mesure FENO comme un outil de suivi de contrôle de l'asthme. Ces deux recommandations sont non gradées.

5.3.4 Résultats d'essais cliniques contrôlés randomisés issus de la recherche complémentaire

Sur les huit essais cliniques identifiés répondant aux critères d'inclusion, seules deux études contrôlées randomisées de bonne qualité méthodologique ont été retenues pour cette analyse.

► L'essai clinique contrôlé randomisé en simple insu de Peirsman et al. publié en 2013 (52)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le rendement potentiel de l'intégration de la mesure de la FeNO dans la prise en charge de l'asthme allergique chez les enfants. Dans cette étude, 99 enfants ont été randomisés en deux groupes : 49 patients dans le groupe intervention (FeNO et symptômes cliniques *versus* 50 patients dans le groupe contrôle (symptômes cliniques, utilisation de bronchodilatateurs, fonction pulmonaire), la durée de suivi était de 52 semaines avec une visite tous les trois mois. Le critère de jugement principal était le nombre de jours sans symptômes (score de symptômes) et les critères secondaires étaient : la survenue d'exacerbations, les contacts imprévus, l'admission à l'hôpital ou au service d'urgence, l'absentéisme scolaire, la nécessité de prendre un congé pour s'occuper de son enfant.

Résultats

La proportion de jours sans symptômes n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de suivi (83 % groupe FeNO *versus* 79,6 % groupe contrôle) $p=0,58$. Le nombre d'exacerbations sur l'année de suivi était significativement moins élevé dans le groupe FeNO (24 %) par rapport au groupe contrôle (48 %) $p=0,017$; le nombre de « contacts imprévus »⁶ était significativement moins élevé dans le groupe d'enfants suivi avec la FeNO par rapport aux enfants suivis par la méthode standard 14 *versus* 28 ($p=0,02$). Par ailleurs, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes d'intervention pour l'évolution de la consommation quotidienne de corticoïdes de la première et la dernière visite ($p=0,649$).

Conclusion des auteurs

La prise en charge de l'asthme chez les enfants basée sur la mesure de la FeNO ne permet pas d'améliorer la proportion de jour sans symptômes mais diminue le nombre d'exacerbations.

► L'essai clinique contrôlé randomisé en simple insu publié en 2014 (53)

Cette étude avait pour objectif de déterminer si la gestion de l'asthme basée sur les niveaux de FeNO ajusté sur l'atopie permettait de réduire les exacerbations chez les enfants. Le critère de jugement principal était le nombre d'enfants présentant des exacerbations sévères (événement respiratoires nécessitant le recours à la corticothérapie avec ou sans hospitalisation), et les critères secondaires étaient la valeur prédite de la VEF1 %, le score de symptômes de l'asthme, le questionnaire de qualité de vie QoL et la dose de corticoïdes à la fin de la période d'étude. La durée de suivi était de 52 semaines, avec une visite tous les mois jusqu'au 4^{ème} mois, suivi d'une visite tous les deux mois. Le protocole d'ajustement du traitement était basé sur le score de symptômes pour le groupe contrôle (le contrôle était considéré inadéquat si le score augmentait de plus de 15 % par rapport à la dernière visite) et dans le groupe FeNO, l'ajustement était basé sur les seuils de la FeNO et le statut de l'atopie (si la FeNO est basse sur deux visites consécutives, le traitement était diminué). L'élévation de la FeNo était définie par la FeNO ≥ 10 ppb chez les enfants avec le prick test (tests cutanées allergologiques) négatif ; ≥ 12 ppb chez les enfants avec un prick test positif et ≥ 20 ppb chez les enfants ayant deux prick test positif.

Résultats

Le nombre d'enfants ayant plus d'une exacerbation sur la période d'étude était significativement moins élevé dans le groupe FeNO comparativement au groupe contrôle (6 enfants *versus* 15 enfants), ($p=0,017$). Cependant, le taux d'exacerbations entre les deux groupes d'intervention (0,39 par personne-année pour le groupe FeNO) *versus* 0,78 par personne-année pour le groupe contrôle) n'était pas statistiquement significatif ($p=0,102$). A la fin de la période d'étude, la dose quotidienne finale de corticoïdes était significativement plus élevée dans le groupe FeNO (mé-

⁶ Il ne s'agit pas de suivi programmé mais d'une sollicitation du personnel de santé sans précision des modalités.

diane=400 µg, écart interquartile 250-400) par rapport au groupe contrôle (médiane=200 µg, écart interquartile 100-400) et $p=0,037$. La valeur prédite de la VEF1 %, le score de symptômes de l'asthme, le questionnaire de qualité de vie QoL n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes d'intervention à la fin de la période d'étude et à tout moment de l'étude.

Conclusion des auteurs

La prise en compte de l'atopie lors de la gestion de l'asthme basée sur la FeNO pour l'ajustement du traitement est probablement utile pour la réduction du nombre d'enfants présentant des exacerbations sévères au détriment de l'augmentation de l'utilisation des corticoïdes. Cependant, la stratégie d'adaptation basée sur la mesure du NO semble utile pour l'amélioration du contrôle de l'asthme.

Conclusion générale

L'étude de Petsky publiée en 2014 (53) est la première étude de monitoring de l'asthme guidée par la FeNO qui tient compte de la présence et de la sévérité de l'atopie. Les seuils de la FeNO retenus dans cette étude sont d'un niveau très bas par rapport à ceux recommandés dans les recommandations internationales. Ce concept d'ajustement de la FeNO sur l'atopie pourrait justifier les résultats significatifs trouvés dans cette étude. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

La prise en compte de ces deux récentes études de bonne qualité méthodologique dans l'analyse synthétique de la littérature ne permet de conclure quant à la place de la mesure du NO dans le monitoring de l'asthme.

En résumé, sur la base du rapport d'évaluation technologique du NICE, des méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques et les deux RCT retenus pour cette indication :

- les études incluses dans les méta-analyses et l'évaluation technologique étaient hétérogènes en termes de niveaux de valeurs seuils pour la FeNO, des définitions des critères de jugement, des populations de patients, des protocoles d'ajustement du traitement et des protocoles de gestion des groupes contrôles ;
- les méta-analyses n'ont pas permis de conclure à une amélioration significative des taux d'exacerbations de l'asthme, ni des scores de symptômes quand la prise en charge était guidée par la mesure de la FeNO. L'ajustement du traitement par corticothérapie en fonction des niveaux de FeNO n'avait pas démontré son efficacité pour le monitoring de l'asthme chez les adultes et les enfants ;
- le NICE conclut pour sa part que la gestion de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO permettrait de réduire le taux d'exacerbation chez les adultes ; ces résultats ne reposent sur aucune donnée de preuve scientifique mais résultent d'un consensus d'experts. Le NICE indique par ailleurs que les résultats de la mesure de la FeNO ne devraient pas être recommandés pour stopper l'utilisation de corticoïdes inhalés chez les adultes ou des enfants dont l'asthme est bien contrôlé. La mesure de la FeNO est envisagée dans cette recommandation comme une option pouvant conforter les décisions thérapeutiques dans la prise en charge symptomatique de l'asthme ;
- les résultats de l'analyse des essais cliniques issus de la recherche bibliographique complémentaire ne permettent pas de conclure quant à la place de la mesure du NO dans la prise en charge de l'asthme ;
- au total, pour quatre des six recommandations examinées, en l'état actuel des connaissances, la mesure de la FeNO ne peut pas être recommandée pour décider de l'initiation ou de l'arrêt du traitement par les corticoïdes inhalés chez les patients asthmatiques. Les

recommandations favorables ne sont pas gradées et reposent toutes sur un avis d'experts ;

- les données de littérature de synthèse incluses pour cette question (méta-analyses, essais cliniques contrôlés randomisés, rapport d'évaluation technologique) sont de haut niveau de preuve scientifique et de bonne qualité méthodologique. Les recommandations retenues pour cette indication reposent sur des données de niveau d'évidence modéré ou faible ;
- les données sont convergentes et ne permettent pas de déterminer l'intérêt de la mesure du NO dans le monitoring de l'asthme chez l'enfant et l'adulte.

6. Synthèse et conclusions

La mesure du NO dans l'air expiré est une méthode non invasive permettant la détection et la quantification de l'inflammation des voies aériennes.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'utilité clinique de la mesure de la FeNO dans la stratégie de prise en charge de l'asthme, le comparateur étant le bilan standard (examen clinique et exploration fonctionnelle).

La méthode d'évaluation retenue pour répondre à cette demande était basée sur une analyse de cohérence des données de la littérature synthétique incluant les méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques internationales, les revues systématiques de la littérature ainsi que les rapports des agences d'évaluation technologique sur la technique. Cette analyse synthétique de la littérature a été complétée par une recherche bibliographique (essais cliniques contrôlés randomisés) de nouvelles données publiées. Cette analyse de cohérence a été mise en perspective avec la demande, alléguant de l'intérêt clinique de l'utilisation de la mesure de la FeNO.

Aucun essai clinique randomisé n'a été identifié permettant d'évaluer l'utilité clinique de la mesure de la FeNO pour le diagnostic de l'asthme par rapport à la mesure standard. Le rapport d'évaluation du NICE et les recommandations de bonnes pratiques tirent leurs conclusions sur les études de performances diagnostiques de la mesure de la FeNO. Par ailleurs, il n'y a pas de seuil validé de la FeNO utilisé pour le diagnostic de l'asthme, le seuil optimal de FeNO pour le diagnostic de l'asthme variait entre les études.

Les mêmes études comparatives et essais cliniques randomisés ont été analysés dans les méta-analyses, HTA et recommandations de bonnes pratiques pour la question du monitoring de l'asthme. Les méta-analyses de Cochrane de 2009 et 2012 avaient inclus dans leurs analyses six études (deux chez les adultes et quatre chez les enfants et adolescents). Toutes ces études comparaient la stratégie de prise en charge de l'asthme basée sur la mesure du NO à la stratégie standard (examen clinique et spirométrie).

Aucun des résultats des MA n'avaient été statistiquement concluants. Il existait des résultats suggérant des effets opposés entre les cohortes d'adultes et d'enfants : la gestion de l'asthme guidée par la mesure du NO réduisait la dose de corticoïdes inhalés chez les adultes, mais pas chez les enfants. La principale limite de ces méta-analyses était l'hétérogénéité entre les études, en particulier sur le protocole d'ajustement du traitement par corticoïdes.

Il est à noter une similitude entre les résultats des méta-analyses et ceux du rapport d'évaluation du NICE, en particulier par rapport à l'absence d'effets statistiquement significatifs et certaines différences entre les adultes et les enfants. Par ailleurs, le NICE avait inclus dans son analyse des études publiées ultérieurement, et pour l'évaluation du critère de jugement principal, l'accent avait été mis sur les taux d'exacerbation plutôt que sur le nombre de personnes ayant une exacerbation, ce qui en définitive n'avait pas changé les résultats.

L'analyse économique effectuée par le NICE pour comparer le coût-efficacité de la mesure du NO par rapport à la stratégie standard de prise en charge de l'asthme pourrait expliquer pourquoi, malgré les résultats d'efficacité non probants, le NICE a recommandé cette technique en option pour aider au diagnostic et en option pour soutenir la prise en charge symptomatique de l'asthme. Aucune étude n'avait en effet rapporté de résultat au-delà d'une année de suivi ; sachant que l'asthme est une maladie chronique qui évolue au cours du temps, il est difficile au vu des résultats de conclure quant à l'amélioration de la prise en charge de l'asthme par la FeNO au-delà de la première année.

En conclusion, il y a convergence dans les résultats de la littérature synthétique analysée :

- les données de la littérature synthétique disponibles ne permettent pas de conclure à l'intérêt de la mesure du NO comme test diagnostique pour la prise en charge des patients asthmatiques ;
- les données de la littérature synthétique ne permettent pas de déterminer l'intérêt de la mesure du NO dans le suivi de l'asthme chez l'enfant et l'adulte. Il demeure une incertitude quant au degré d'association entre FeNO et réponse aux stéroïdes. Il apparaît peu clair que la capacité à prédire la réponse aux corticostéroïdes de la FeNO se traduise par des changements dans la prise en charge de l'asthme.

Les données actuelles publiées ne sont donc pas suffisamment probantes pour préconiser la prise en charge de la mesure du NO pour le diagnostic ou le suivi de l'asthme par la collectivité.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

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

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

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le Tableau 5 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est de 56.

Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Mesure du NO expiré dans l'asthme		01/2004 - 01/2015
Etape 1	Asthma/de OR asthma/ti,ab	
ET		
Etape 2	(Exhaled NO OR exhaled nitric oxide OR FENO)/ti,ab OR ((Nitric Oxide/de OR Nitric oxide/su) AND (Biological Markers/de OR Breath Tests/de OR Biological Markers/su))	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt	
OR		
	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematic literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta	
OR		
	Random*/ti] OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR cross-over studies)/de OR randomized controlled trial/pt	05/2013 - 01/2015

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique ; ot : mots clés de l'auteur ; sc : concept supplémentaire

Liste des sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT

Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD

Expertise collective INSERM

Haute autorité de santé - HAS

Société française de médecine générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

Alberta Medical Association

American College of Physicians - ACP

American Thoracic Society - ATS

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical

Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center

BMJ Clinical Evidence

British Thoracic Society - BTS

California Technology Assessment Forum - CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Centers for Disease Control and Prevention

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Clinical Effectiveness - CCE

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

CMA Infobase

Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA

European Respiratory Society -ERS

Euroscan

Global Initiative for Asthma - GINA

Guideline Advisory Committee - GAC

Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
Guidelines International Network - GIN
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Health Economics Alberta - IHE
Medical Services Advisory Committee - MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
NHS Evidence
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical Practice Guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA
World Health Organization Infectious Diseases

Veille

En complément, une veille a été réalisée sur les sites Internet énumérés ci-dessus et sur *Medline* jusqu'à 01/2015.

Annexe 2. Grille AGREE II

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)
Evaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

Annexe 3. Analyse critique et qualité méthodologique des recommandations identifiées avec la grille AGREE II

ITEMS Score (%) Publication	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale
ATS 2011 (29) USA	78	67	67	72	38	42	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée
GINA 2011 (10)	94	61	75	28	79	42	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée
GINA 2014 (3)	100	67	94	89	92	42	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications
ICSI 2012 (38) USA	94	89	77	67	38	100	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée
CTS 2012 (49) Canada	100	67	90	78	88	100	Recommandation de bonne qualité Utilisation recommandée
BTS & SIGN 2012 (36) Royaume- Uni	100	78	83	89	46	50	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications
GEMA 2013 (40)	83	44	60	89	25	33	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée
NIH 2007 (51) USA	94	89	79	100	33	100	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications
VA/DoD 2009 (39) USA	100	89	92	89	71	0,00	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée
ATS/ERS 2009 (17)	100	61	63	78	58	25	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications
ATS/ERS 2014 (42)	100	61	73	94	75	100	Recommandation de bonne qualité Utilisation recommandée

Annexe 4. Résultats de l'analyse critique des recommandations identifiées

Auteur, année, référence, pays	Qualité méthodologique (grille AGREE II)	Analyse critique
<i>American thoracic Society</i> (ATS), 2011 (29) USA	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée	Les recommandations sont fondées sur des données de moyennes ou faibles niveaux de preuve et résultent d'un consensus d'experts Recommandations basées sur une revue non systématique de la littérature, pas de lien entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
<i>Global Strategy for Asthma</i> (GINA), 2011 (10)	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée	Recommandations clés difficilement identifiables, imprécises et non revues par des experts externes avant publication. Par ailleurs, l'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée
<i>Global Strategy for Asthma</i> (GINA), 2014 (3)	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications	L'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée
<i>Guidelines Network du British Thoracic Society et du Scottish Intercollegiate</i> , 2012 (36) Royaume-Uni	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications	La place de la mesure de la FeNO dans l'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme est exposée sans formulation de recommandation en faveur (absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts)
<i>American Thoracic Society et European Respiratory Society</i> (ATS/ERS), 2009 (17)	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications	Recommandation s'appuyant sur des données scientifiques de faible qualité (données scientifiques indirectes de l'impact du test sur les résultats importants pour le patient) et l'analyse des coûts Conflits d'intérêts documentés mais non pris en charge pour l'élaboration des recommandations
<i>American Thoracic Society et European Respiratory Society</i> (ATS/ERS), 2014 (42)	Recommandation de bonne qualité Utilisation recommandée	La méthode d'élaboration (méthode systématique de recherche bibliographique, critères de sélection des articles) n'est pas bien décrite
<i>Institute for Clinical systems improvement</i> (ICSI), 2012 (38) USA	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée	La méthode d'élaboration (méthode systématique de recherche bibliographique, critères de sélection des articles, absence de lien entre niveaux de preuves scientifiques et recommandations) n'est pas bien documentée

Auteur, année, référence, pays	Qualité méthodologique (grille AGREE II)	Analyse critique
<i>Canadian Thoracic Society</i> , 2012 (49) Canada	Recommandation de bonne qualité Utilisation recommandée	Les représentants de la population cible concernée (asthme) n'ont pas participé à l'élaboration de la RPC
<i>National Heart, Lung and Blood Institutes of Health (NHLBI)</i> , 2007 (51) USA	Recommandation de qualité moyenne Utilisation recommandée avec certaines modifications	Les recommandations sont fondées sur des données de moyennes ou faibles niveaux de preuve et résultent d'un consensus d'experts
<i>Department of veterans Affairs/Department of Defense (VA/DOD)</i> , 2009 (39) USA	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée	Recommandations fondées sur le consensus des experts en raison de l'insuffisance de niveau de preuve des données sur l'efficacité de l'intervention Les intérêts des membres du groupe ayant élaboré la RPC n'ont ni été documentés, ni pris en charge
Les recommandations de la GEMA de-2009 (40) Espagne	Recommandation de mauvaise qualité Utilisation non recommandée	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ne sont pas bien documentés et l'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée

Annexe 5. Résultats des recommandations retenues sur la mesure de la FeNO en fonction des indications (diagnostic ou monitoring) revendiquées

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse critique (grille AGREE II)
<p><i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i> (GINA 2011) (10)</p> <p>Actualisation (GINA 2014) (3)</p> <p>UK, USA, AUSTRALIE, Afrique du sud, Danemark, Pays-Bas, Canada, Brésil (<i>Guidelines</i> GINA a élaboré en collaboration avec l'Institut national du Cœur, poumon et sang et l'OMS)</p>	<p>La mesure de la FENO a été proposée comme marqueur non invasif de l'inflammation des voies aériennes dans l'asthme. Les niveaux de FENO sont élevés chez les personnes souffrant d'asthme (qui ne prennent pas les glucocorticoïdes inhalés) par rapport au sujet sain, mais ces résultats ne sont pas spécifiques de l'asthme.</p> <p><u>Stratégie diagnostique</u></p> <p>La mesure de la FENO n'a pas été évaluée prospectivement comme aide au diagnostic.</p> <p><u>Monitoring de l'asthme</u></p> <p>La mesure de la FENO est en cours d'évaluation pour une utilisation potentielle dans l'optimisation de la dose de traitement par corticoïdes, bien qu'il ait été démontré que l'utilisation de la FeNO n'améliore pas le contrôle de l'asthme et ne permet pas la réduction des doses de glucocorticoïdes inhalés.</p> <p><u>Résultats actualisation 2014</u></p> <p>A l'heure actuelle, la mesure de la FeNO ne peut pas être recommandée pour décider l'initiation du traitement par les corticoïdes inhalés chez les patients asthmatiques. (Grade A).</p> <p>En l'état actuel des connaissances, ni le traitement guidé par les expectorations, ni la mesure de la FeNO n'est recommandée en population générale (Grade A).</p>	<p>L'influence du point de vue des organismes de financement sur le contenu de la RPC n'a pas été documentée.</p>
<p><i>Canadian Thoracic Society</i> (CTS), 2010 (50)</p> <p><i>Canadian Thoracic Society</i>, 2012 (49)</p> <p>Canada</p>	<p>Le comité sur l'asthme de la Société canadienne de thoracologie a mis à jour en 2010 et en 2012 le diagramme du continuum de prise en charge de l'asthme basé sur les lignes directrices de l'initiative mondiale 2008 sur l'asthme.</p> <p><u>Résultats de 2010</u></p> <p>Dans cette mise à jour, qui avait pour objectif d'intégrer les nouvelles données probantes au diagramme de prise en charge, il n'est pas fait mention de la mesure de la FeNO pour le diagnostic ou le suivi de l'asthme.</p> <p><u>Résultats de 2012</u></p> <p>Les mesures non-invasives de l'inflammation des voies aériennes (comptage des éosinophiles et la FeNO) :</p> <ul style="list-style-type: none"> il est recommandé le comptage des éosinophiles en plus des mesures standard de contrôle de l'asthme pour ajuster la corticothérapie chez les patients âgés de 18 ans et plus, ayant un asthme modéré à sévère pour les soins tertiaires ou dans les centres spécialisés. Recommandation grade 1B (<i>strong recommendation, moderate quality evidence</i>) ; 	<p>Les représentants de la population cible concernée (asthme) n'ont pas participé à l'élaboration de la RPC.</p>

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse critique (grille AGREE II)
	<ul style="list-style-type: none"> il n'est pas proposé l'utilisation systématique de la mesure de la FeNO, soit en complément ou à la place des mesures standards de contrôle de l'asthme, pour ajuster le traitement anti-inflammatoire chez les enfants ou les adultes souffrant d'asthme. Recommandation Grade 2B (<i>weak recommendation, high quality evidence</i>) ; l'insuffisance de preuves ne permet pas de recommander l'utilisation de FeNO pour l'adaptation de la dose d'ICS par rapport à l'adaptation des ICS sur la seule base des symptômes cliniques. 	
<p><i>British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma</i> (National clinical guideline), 2012 (36) Royaume-Uni</p>	<p><u>Stratégie diagnostique</u> <i>Enfants ayant une probabilité intermédiaire de l'asthme sans preuve d'obstruction des voies aériennes</i> L'expectoration induite avec comptage des éosinophiles et la mesure de la concentration du NO dans l'air expiré (FeNO) sont des méthodes permettant d'évaluer indirectement l'inflammation bronchique éosinophile chez les enfants. La mesure de la FeNO élevée n'est ni sensible, ni un marqueur spécifique de l'asthme avec un chevauchement chez les enfants sains. La FeNO est étroitement liée à l'état atopique, l'âge et la taille. En l'état actuel des connaissances, les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant au rôle de marqueurs de l'inflammation éosinophilique dans le diagnostic de l'asthme chez les enfants. Ils peuvent avoir un rôle dans l'évaluation de la gravité de la maladie ou la réponse au traitement. <i>Adultes ayant une probabilité intermédiaire de l'asthme sans preuve d'obstruction des voies aériennes (autres investigations)</i> La quantification d'éosinophile dans l'expectoration et la mesure du NO sont étroitement liées à la réponse au traitement par les corticostéroïdes que d'autres tests dans une variété de paramètres. Il a également été démontré que les marqueurs de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes sont utilisés dans le but d'évaluer la réponse au traitement par corticoïdes. Cette approche est limitée à quelques centres et des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander ces techniques. Recommandation Grade C Chez les patients dont il y a une incertitude de diagnostic et aucune preuve d'obstruction des voies respiratoires à l'évaluation initiale, la mesure de l'hyperréactivité bronchique reste possible. <u>Monitoring de l'asthme</u> <i>Enfants</i> Les études chez les enfants ont montré que des mesures de routine du débit expiratoire de pointe, de l'hyperréactivité bronchique ou la mesure du NO expiré (FeNO) ne fournissent pas d'informations supplémentaires lorsqu'ils sont couplés à une stratégie de gestion des symptômes ; tout comme la fonction pulmonaire normale n'indique pas toujours l'asthme bien contrôlé.</p>	<p>La place de la mesure de la FeNO dans l'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme est exposée sans formulation de recommandation en faveur (absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts).</p>

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse critique (grille AGREE II)
	<p>Recommandations de bonnes pratiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilisation de questions fermées pour l'évaluation du contrôle de l'asthme ; • surveillance annuelle du poids et de la taille chez les enfants souffrant d'asthme ; • les praticiens doivent être conscients que le meilleur moyen de prédire les futures exacerbations de symptômes est la surveillance clinique. <p><i>Adultes</i></p> <p>Certaines mesures dont le comptage des éosinophiles, la réactivité bronchique et la mesure de la FeNO fournissent des informations sur le risque futur ou la potentielle réactivité aux corticoïdes plutôt que le contrôle immédiat.</p> <p>L'élévation de la FENO (> 50 ppb chez les adultes et > 25 ppb chez les enfants) est un facteur prédictif d'une réponse positive aux corticoïdes.</p> <p>La preuve que la FENO peut être utilisée pour guider le traitement corticoïde est mixte. Les protocoles de diagnostic et de surveillance n'ont pas été bien définis et plus d'études sont nécessaires.</p> <p>Une faible FENO (< 25 ppb chez les adultes ; < 20 ppb chez les enfants de moins de 12 ans) peut avoir un rôle dans l'identification des patients qui peuvent arrêter la corticothérapie en toute sécurité.</p> <p><u>Conclusions</u></p> <p>Certains patients ont un déclin accéléré de la fonction pulmonaire en termes de VEMS ; les facteurs de risque et les stratégies de traitement pour ces patients sont mal définis. Des recherches plus poussées dans ce domaine sont une priorité importante.</p> <p>Une meilleure compréhension de la variabilité naturelle des biomarqueurs, indépendamment de l'asthme, est requise et des études sont nécessaires pour identifier le sous-groupe de patients pour qui le guidage du traitement par les biomarqueurs serait efficace.</p>	
<p><i>National Heart, Lung and Blood Institute's (NHLBI) National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.</i></p> <p><i>US Department of Health and Human Services</i></p> <p><i>National Institutes of Health (NIH), 2007 (51)</i> USA</p>	<p>L'utilisation de marqueurs minimalement invasifs (« biomarqueurs ») pour le suivi, le contrôle de l'asthme et pour orienter les décisions de traitement est d'un intérêt croissant. Certains marqueurs, tels que les mesures de spirométrie, sont largement utilisés actuellement dans les soins cliniques.</p> <p><u>Monitoring de l'asthme</u></p> <p>Le groupe d'experts recommandent certains marqueurs minimalement invasifs pour le suivi du contrôle de l'asthme tels la spirométrie et l'hyperréactivité bronchique qui sont largement utilisées actuellement dans les soins cliniques de façon appropriés (Evidence B).</p> <p>D'autres marqueurs tel que le comptage des éosinophiles et la mesure de la FeNO sont de plus en plus utilisés dans la recherche clinique et nécessitera une évaluation plus poussée chez les adultes et les enfants avant qu'ils ne puissent être recommandés comme un outil clinique de routine pour la gestion de l'asthme (Evidence D).</p>	<p>Recommandations fondées sur avis d'experts.</p>

Auteur, année, référence, pays	Recommandations (gradations selon les auteurs)	Analyse critique (grille AGREE II)
<p><i>An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice (2009) (17)</i></p> <p><i>International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, 2014 (42)</i></p>	<p>Les mesures de la FENO peuvent être utilisées comme un marqueur de substitution de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes.</p> <p><u>Monitoring de l'asthme</u></p> <p>Les mesures de la FeNO peuvent être utilisées pour évaluer la probabilité de réponse au traitement par corticostéroïdes.</p> <p>Les faibles valeurs de FENO (25 ppb chez les adultes, 20 ppb chez les enfants) peuvent être particulièrement utiles pour aider la décision de réduction des doses de corticoïdes, ou encore témoignent de l'absence d'une inflammation bronchique éosinophile en présence de symptômes respiratoires.</p> <p>Chez les enfants, la FeNO peut être utile dans les décisions d'initiation ou d'arrêt de la corticothérapie et pourrait aider à la surveillance des effets secondaires des médicaments.</p> <p><u>Conclusions 2009</u></p> <p>Plus d'informations sont nécessaires sur l'utilité de la mesure FeNO comme un outil de suivi de contrôle de l'asthme.</p> <p>Il est nécessaire, afin de transposer la mesure de la FeNO, de clarifier la relation entre les biomarqueurs et d'autres paramètres de contrôle de l'asthme, d'établir la fréquence optimale de la surveillance et de confirmer l'efficacité des mesures de biomarqueurs dans les soins primaires et d'autres paramètres.</p> <p><u>Résultats 2014</u></p> <p>Il est suggéré aux praticiens de ne pas utiliser la mesure de la FeNO pour guider le traitement de l'asthme sévère chez les adultes et les enfants. (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve).</p> <p><u>Conclusions 2014</u></p> <p>Cette recommandation rappelle d'une part, d'éviter les dépenses de ressources supplémentaires et d'autre part, la surveillance de l'asthme par la mesure de la FeNO à une valeur inférieure pour un bénéfice incertain.</p>	<p>Conflits d'intérêts documentés mais non pris en charge pour l'élaboration des recommandations de 2009.</p> <p>Recommandation s'appuyant sur des données scientifiques de faible qualité (données scientifiques indirectes de l'impact du test sur les résultats importants pour le patient) et l'analyse des coûts.</p>

Annexe 6. Niveau d'évidence et gradation des conclusions utilisées dans les recommandations sélectionnées

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par l'*American Thoracic Society* (29), par le guide espagnole de prise en charge de l'asthme (40) et celle conjointe de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* (ATS/ERS) de 2009 (17) et 2014 (42).

Tableau 6. Catégories de recommandations d'après le GRADE *working group*, 2006 (54)

Le système GRADE comporte deux catégories de recommandations : forte et faible

Recommandation	Description
Forte	Quand le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets indésirables
Faible	Indique que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets indésirables, mais le groupe de travail est moins confiant

Cette classification binaire fournit des indications claires aux patients, aux cliniciens et aux décideurs (Tableau 7).

Tableau 7. Implication de la force d'une recommandation, selon le public considéré d'après le GRADE *working group*, 2006

Public	Recommandation forte	Recommandation faible
Patient	La plupart des personnes dans votre situation choisiraient la conduite à tenir recommandée et seulement une petite proportion ne la choisirait pas*.	La plupart des personnes dans votre situation choisiraient la conduite à tenir recommandée, mais de nombreuses personnes ne la choisiraient pas [†] .
Clinicien	La plupart des patients devraient être traités selon la conduite à tenir recommandée.	Vous devriez reconnaître que différents choix seront appropriés pour des patients différents et que vous devez aider chaque patient à parvenir à une décision de prise en charge cohérente avec ses valeurs et ses préférences.
Décideur	La recommandation peut être adoptée comme une mesure dans la plupart des situations.	Les décisions nécessiteront des débats et une implication de nombreuses parties prenantes.

* : un outil d'aide à la décision n'est pas nécessaire, presque tous les patients informés feraient le même choix ; † : un outil d'aide à la décision pourrait être utile.

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par Société thoracique britannique et le Réseau de directives interuniversitaire écossais en 2012 (36)

Tableau 8. Niveau de preuve d'après le SIGN 2008

Niveaux	Description
1++	Méta-analyses de qualité élevée, revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais très faible.
1+	Méta-analyses bien menées, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais faible.
1-	Méta-analyses, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais élevé.
2++	Revue systématique de qualité élevée d'études cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou études de cohortes avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité élevée que la relation est causale.
2+	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation est causale.
2-	Études cas-témoins ou études de cohortes avec un risque élevé d'effet de facteurs de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.
3	Études non analytiques, par exemple séries de cas.
4	Opinion d'experts.

Tableau 9. La gradation des recommandations d'après de SIGN 2008

Grade	Description
A	Au moins une méta-analyse, une revue systématique, ou un essai contrôlé randomisé coté 1++ et directement applicable à la population cible ; ou un ensemble de données scientifiques composé principalement d'études cotées 1+, directement applicable à la population cible, démontrant une homogénéité globale des résultats.
B	Un ensemble de données scientifiques incluant des études cotées 2++, directement applicable à la population cible et démontrant une homogénéité globale des résultats ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 1++ ou 1+.
C	Un ensemble de données scientifiques incluant des études cotées 2+, directement applicable à la population cible et démontrant une homogénéité globale des résultats ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 2++.
D	Niveau de preuve 3 ou 4 ; ou données scientifiques extrapolées d'études cotées 2+.

Source : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques, HAS 2013 (55).

Tableau 10. Points de bonnes pratiques cliniques d'après le SIGN 2008

□	Meilleure pratique recommandée. Fondé sur l'expérience clinique du groupe de travail
❖	Point d'audit.

- Système d'élaboration et de mise à jour des recommandations utilisé par la Société canadienne de thoracologie (SCT) en 2012 (49)
- Système de gradation des recommandations adapté de l'*American College of Physicians* (56), suivant le processus d'adaptation de l'*ADAPTE Collaboration* de 2009 (57)

Tableau 11. Gradation des recommandations adaptées de l'*American College of Physicians* de 2006

Qualité des données scientifiques	Force de recommandations	
	Les bénéfices l'emportent nettement sur les risques et la lourdeur du traitement ou les risques et la lourdeur du traitement l'emportent nettement sur les bénéfices	Les bénéfices d'une part, les risques et la lourdeur du traitement d'autre part s'équilibrent
Elevée	Forte	Faible
Moyenne	Forte	Faible
Faible	Forte	Faible
Les données scientifiques sont insuffisantes pour déterminer des bénéfices ou des risques nets.		

Tableau 12. Interprétation des données scientifiques et son lien avec les recommandations adaptées de l'*American College of Physicians* de 2006

Grade des recommandations	Bénéfices versus risques et lourdeur	Qualité des données scientifiques	Implications
Recommandation forte ; données scientifiques de qualité élevée (1A)	Les bénéfices l'emportent nettement sur les risques et la lourdeur ou <i>vice versa</i> .	Essais contrôlés randomisés sans limites importantes ou données scientifiques de première importance issues d'études observationnelles.	Recommandation forte. Peut être appliquée à la plupart des patients dans la plupart des situations sans réserve.
Recommandation forte ; données scientifiques de qualité moyenne (1B)	Les bénéfices l'emportent nettement sur les risques et la lourdeur ou <i>vice versa</i> .	Essais contrôlés randomisés avec des limites importantes (résultats discordants, biais méthodologiques, données scientifiques indirectes ou imprécises) ou exceptionnellement données scientifiques fortes issues d'études observationnelles.	Recommandation forte. Peut être appliquée à la plupart des patients dans la plupart des situations sans réserve.
Recommandation forte ; données scientifiques de qualité faible (1C)	Les bénéfices l'emportent nettement sur les risques et la lourdeur ou <i>vice versa</i> .	Études observationnelles ou séries de cas.	Recommandation forte mais peut changer quand des données d'une qualité supérieure seront disponibles.
Recommandation faible ; données scientifiques de qualité élevée (2A)	Les bénéfices d'une part, les risques et la lourdeur d'autre part s'équilibrent.	Essais contrôlés randomisés sans limites importantes ou données scientifiques de première importance issues d'études observationnelles.	Recommandation faible. La meilleure action à entreprendre peut différer selon les circonstances ou les préférences du patient ou de la société.

Grade des recommandations	Bénéfices <i>versus</i> risques et lourdeur	Qualité des données scientifiques	Implications
Recommandation faible ; données scientifiques de qualité moyenne (2B)	Les bénéfices d'une part, les risques et la lourdeur d'autre part s'équilibrent.	Essais contrôlés randomisés avec des limites importantes (résultats discordants, biais méthodologiques, données scientifiques indirectes ou imprécises) ou exceptionnellement données scientifiques fortes issues d'études observationnelles.	Recommandation faible. La meilleure action à entreprendre peut différer selon les circonstances ou les préférences du patient ou de la société.
Recommandation faible ; données scientifiques de qualité faible (2C)	Incertitude sur les estimations des bénéfices, des risques et de la lourdeur. Les bénéfices d'une part, les risques et la lourdeur d'autre part peuvent s'équilibrer.	Études observationnelles ou séries de cas.	Recommandation faible. D'autres procédures peuvent être également raisonnables.

Source : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques, HAS 2013 (55).

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par la stratégie globale de prise en charge et de prévention de l'asthme 2011 (10) et 2014 (3), par le guide espagnole de prise en charge de l'asthme GEMA 2009 (40) et par le *National Institute of Health* en 2007 (51)

Tableau 13. Description du niveau de preuve et des gradations des recommandations selon le système de recommandations de l'ATS (58)

Niveau de preuve	Source de preuve	Définition
A	Essais contrôlés randomisés et méta-analyses. Données scientifiques de bonne qualité	Preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, essais comparatifs randomisés ou méta-analyse qui fournissent un modèle cohérent de résultats dans la population pour laquelle les recommandations sont faites. La catégorie A nécessite un nombre important d'études portant sur un nombre important de participants.
B	Essais contrôlés randomisés et méta-analyses. Données scientifiques de faible qualité	Preuve scientifique établie par des études d'intervention incluant un nombre limité de patients, <i>post hoc</i> ou des analyses en sous-groupes d'essais contrôlés randomisés ou des méta-analyses des essais contrôlés randomisés. La catégorie B se rapporte à quelques essais randomisés existants, de petites tailles, conduits dans une population différente de la population cible pour les recommandations, ou les résultats sont quelque peu contradictoires.
C	Essais non-randomisés, études observationnelles.	Preuve scientifique établie à partir d'études non-contrôlées ou des essais non contrôlés ou des études observationnelles.
D	Consensus d'experts.	Cette catégorie est utilisée dans le cas où la recommandation est jugée utile mais les études cliniques sont insuffisantes pour justifier la classification dans l'une des catégories. Le consensus d'experts est basé sur l'expérience clinique.

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par l'Institut d'amélioration des systèmes de santé (ICSI) en 2012 (38)

Tableau 14. Tableau de concordance du niveau de preuve entre le système de gradation ICSI et le système GRADE

Système ICSI_GRADE (qualité des données scientifiques)	Système ICSI antérieur
Elevée, si aucune limitation	Classe A : Essai contrôlé randomisé
Faible	Classe B : (Etude observationnelle) Etude de cohorte
	Classe C : (Etude observationnelle)
	Essai non-randomisé avec contrôles simultanés ou historiques
Faible	Etudes de cas-témoins
Faible	Etude descriptive
Faible* *Suivant le schéma d'étude individuelle, peut être classée dans la catégorie modérée ou élevée	Etude de sensibilité et spécificité du test diagnostique
Faible	Classe D : (Etude observationnelle)
	Etude cas-témoin
	Séries de cas
	Etude de cas
Méta-analyses	Classe M : Méta-analyses
Revue systématique	Revue systématiques
Analyse de décisions	Analyse de décisions
Analyse de coût-efficacité	Analyse de coût-efficacité
Faible	Classe R : Déclaration de consensus
Faible	Rapport de consensus
Faible	Revue narrative
Recommandation	Classe R : Recommandation
Faible	Classe X : Opinion médicale

Tableau 15. Niveaux de qualité des données scientifiques pour chaque résultat important (ancienne définition des niveaux de qualité d'après (59))

Niveau de qualité	Définition
Elevé	Il est très improbable que des études futures changent la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet.
Modéré	Il est probable que des études futures aient un impact important sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et qu'elles puissent changer l'estimation de l'effet.
Faible	Il est très probable que des études futures aient un impact important sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et il est probable qu'elles changent l'estimation de l'effet ou toute estimation de l'effet est très incertaine.

Source : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques, HAS 2013 (55).

- Système d'élaboration des recommandations utilisé par le département des affaires des vétérans du *Veterans Health Administration* des USA (39)

Tableau 16. Hiérarchie des types d'études d'après l'US Preventive Services Task Force 2001 (USPSTF)

Type	Description
I	Essai contrôlé randomisé de conception et de puissance correcte. Revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés bien conduites.
II-1	Essai contrôlé bien conduit sans randomisation.
II-2	Étude de cohorte bien conduite ou étude cas-témoin.
II-3	Séries temporelles multiples avec ou sans intervention. Résultats suffisants issus d'études non contrôlées.
III	Opinions de spécialistes fondées sur l'expérience clinique ; études descriptives ou observations ; rapport de comités d'experts.

Tableau 17. Qualité générale des études

Niveau de qualité	Définition
Bonne	Niveau de preuve élevé (I ou II-1) directement lié au résultat sur la santé.
Moyenne	Niveau de preuve élevé (I ou II-1) lié à des résultats intermédiaires. Ou Niveau de preuve modéré (II-2 ou II-3) directement lié au résultat sur la santé.
Médiocre	Niveau III ou aucun lien de preuve d'effets sur la santé.

Tableau 18. Grille de recommandation de l'USPSTF : grade de la recommandation ou énoncé de l'insuffisance des données scientifiques pour évaluer la certitude et l'ampleur du bénéfice net d'après l'USPSTF 2001

Certitude du bénéfice net	Ampleur du bénéfice net			
	Substantielle	Modérée	Petite	Nulle/négative
Elevé	A	B	C	D
Modéré	B	B	C	D
Faible	Insuffisant			

Tableau 19. Force des recommandations du système d'évaluation d'après l'USPSTF 2001

Niveau	Description
A	L'USPSTF recommande l'intervention. Il y a une certitude élevée d'un bénéfice net substantiel.
B	L'USPSTF recommande l'intervention. Il y a une certitude élevée d'un bénéfice net modéré ou il y a une certitude modérée d'un bénéfice net modéré à substantiel.
C	Les médecins peuvent offrir cette intervention à des patients sélectionnés selon les circonstances. Il y a une certitude élevée ou modérée d'un petit bénéfice net.
D	L'USPSTF ne recommande pas l'intervention. Il y a une certitude élevée ou modérée de l'absence de bénéfice net ou que les inconvénients l'emportent sur les bénéfices.
I	Les données scientifiques sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfices/inconvénients de l'intervention. Les données scientifiques manquent, sont de qualité faible ou contradictoires, et le rapport bénéfices/inconvénients ne peut pas être déterminé (i.e : le bénéfice net). La proposition est considérée comme un énoncé et non comme une recommandation.

Annexe 7. La grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	<p>A-t-on fourni un plan « a priori » ? La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
2	<p>Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ? Il devrait exister au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
3	<p>A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ? La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (exemple : Central, EMBASE et MEDLINE). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
4	<p>La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ? Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
5	<p>Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues. Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
6	<p>Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ? Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (exemple : âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies).</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
7	<p>La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ? Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet

	Questions	Réponses
8	<p>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?</p> <p>Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
9	<p>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?</p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (par exemple, le test I^2 qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?).</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
10	<p>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?</p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (par exemple, graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (par exemple : le test de régression d'egger).</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
11	<p>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.

<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>

Annexe 8. Analyse critique et qualité méthodologique des méta-analyses et revues systématiques identifiées avec la grille AMSTAR

	Petsky, 2009 (43), UK	Petsky, 2012 (47), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA	Lu, 2015 (46), China
A-t-on fourni un plan « <i>a priori</i> » ?	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Oui	Oui	Non	Non	Oui
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Oui	Oui	Non (une seule source PubMed)	Oui	Non (PubMed et Cochrane)
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Oui (recherche limitée aux RCT)	Oui (recherche limitée aux RCT)	Oui (recherche limitée aux RCT)	Oui (recherche limitée aux RCT)	Oui (recherche limitée aux RCT)
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui	Oui	Non	Non	Non
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui	Oui	Non	Non	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	Oui	Oui	Ne peut répondre	Ne peut répondre	Ne peut répondre
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Oui	Oui	Non	Non	Non
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Qualité méthodologique globale	Bonne	Bonne	Mauvaise	Mauvaise	Moyenne

Annexe 9. Présentation des résultats des méta-analyses identifiées

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
Nombre d'études incluses	Six études portant sur la prise en charge de l'asthme guidée par la FeNO chez les enfants.	Neuf <ul style="list-style-type: none"> trois études portant sur le comptage des éosinophiles dans l'expectoration (trois adultes) et, six études portant sur la mesure de la FeNO (deux adultes et quatre enfants). 	Six études portant sur la mesure de la FeNO (deux adultes et quatre enfants).	Quatre études portant sur la mesure de la FeNO chez les enfants.	Trois études portant sur la mesure de la FeNO chez les adultes.
Nombre total de patients inclus	1 018 patients analysés.	1 231 randomisés. 1 010 analysés (FeNO).	1 053 randomisés. 1 010 analysés.	838 randomisés. 813 analysés.	208 patients analysés.
Objectif	Evaluation du bénéfice additionnel du monitoring de l'asthme chez les enfants guidée par la mesure du NO.	Evaluation de l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la FeNO ou le comptage des éosinophiles dans l'expectoration par rapport au bilan standard (symptômes cliniques avec ou sans spirométrie / débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes.	Evaluation de l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques (avec ou sans spirométrie / débitmètre de pointe) chez les enfants et les adultes.	Evaluation l'efficacité de la stratégie de l'adaptation de la prise en charge de l'asthme chez les enfants avec la mesure de la FeNO par rapport à une stratégie basée sur les lignes directrices ; objectif secondaire : examiner les facteurs cliniques qui influent les valeurs de la FeNO pour mettre en évidence les facteurs de confusion.	Evaluation de l'efficacité de l'adaptation du traitement de l'asthme sur la base de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques (avec ou sans spirométrie / débitmètre de pointe) chez les adultes.
Patients	Enfants.	Enfants et adultes asthmatiques.	Enfants et adultes asthmatiques.	Enfants asthmatiques.	Adultes dont 109 femmes enceintes.

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
Type d'études incluses (ERC,...)	Essai contrôlé randomisé évaluant l'utilisation de la FeNO comparé aux recommandations pour le traitement et le monitoring de l'asthme.	Essai contrôlé randomisé comparant l'ajustement de traitement de l'asthme basé sur la mesure de la FeNO <i>versus</i> au bilan standard (symptômes cliniques avec ou sans spirométrie / débitmètre de pointe) et Le comptage des éosinophiles dans l'expectoration <i>versus</i> examen clinique.	Essai contrôlé randomisé comparant l'ajustement de traitement de l'asthme basé sur la mesure de la FeNO <i>versus</i> symptômes cliniques (avec ou sans spirométrie / débitmètre de pointe) <i>versus</i> examen clinique.	Essai contrôlé randomisé concernant l'ajustement du traitement de corticothérapie par les mesures répétées de la FeNO chez les enfants asthmatiques.	Essai contrôlé randomisé comparant l'ajustement de traitement de l'asthme basé sur la mesure de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques.
Intervention	Mesure de la FeNO.	FeNO ou comptage des éosinophiles dans l'expectoration.	Traitement basé sur la mesure de la FeNO.	Traitement basé sur la mesure de la FeNO.	Traitement basé sur la mesure de la FeNO.
Test de référence ou comparateur	Bilan conventionnel ou standard (spirométrie, symptômes et autres).	Adaptation thérapeutique basée sur le bilan standard (examen clinique associé ou non à la spirométrie).	Adaptation du traitement basé sur les symptômes cliniques.	Symptômes cliniques.	Symptômes cliniques.
Analyse critique des études originales par les auteurs	Non renseigné.	Guide méthodologique PRISMA, méthodologie Cochrane et l'outil d'analyse des biais du logiciel (RevMan) suivants les items : <ul style="list-style-type: none"> • technique de randomisation ; • allocation des groupes d'interventions ; • l'insu ; • données incomplètes ; • publication non sélective des résultats. 	Evaluation de la qualité méthodologique des études et du risque de biais avec la méthode Cochrane et l'outil du logiciel (RevMan) suivants les items : <ul style="list-style-type: none"> • technique de randomisation ; • allocation des groupes d'interventions ; • l'insu ; • données incomplètes ; • publication non sélective des résultats. 	Non renseigné.	Non renseigné.

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
Critère de d'évaluation de la méta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> Valeur de la FeNO. VEF1 (le volume expiratoire forcé durant la première seconde). La dose de corticoïdes. Le pourcentage de patients ayant des exacerbations d'asthme. 	<ul style="list-style-type: none"> Principal : nombre de patients ayant des exacerbations d'asthme durant le suivi. Secondaires : les hospitalisations, consultation récente au service d'urgence pour asthme, le recours à la corticothérapie, les scores des symptômes, la spirométrie, l'utilisation des bronchodilatateurs (agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques). 	<ul style="list-style-type: none"> Principal : nombre d'exacerbations d'asthme durant le suivi ou le taux d'exacerbations. Secondaires : les hospitalisations, consultation récente au service d'urgence pour asthme, le recours à la corticothérapie, les scores des symptômes, (questionnaire qualité de vie, échelle visuelle analogique), la spirométrie (VEMS, DEP). 	<ul style="list-style-type: none"> Principal : dose de corticoïdes à la fin de la période d'étude, les exacerbations d'asthme nécessitant au moins un recours aux corticoïdes durant la période d'études, le VEF1 et les valeurs de la FeNO à la fin de la période d'étude. 	<p>Taux d'exacerbations d'asthme (nombre d'exacerbations par patient sur la période de suivi).</p> <p>Fréquence de survenue d'exacerbations d'asthme par patient sur la période de suivi.</p>
Grille AMSTAR	Moyenne	Bonne	Bonne	Faible	Faible
Résultats des méta-analyses	<p>Les valeurs de la FeNO n'étaient pas significativement différents entre les groupes d'intervention ; la différence moyenne d'écart type était de -0,10 IC 95 % [-0,31;0,12] p=0,369.</p> <p>Le volume expiratoire forcé durant la première seconde n'était pas statistiquement différent entre le groupe FeNO versus le groupe contrôle ; l'écart type de la différence moyenne était de 0,07 IC 95 % [-0,07;0,20] p=0,323.</p>	<p>Les scores des symptômes n'étaient pas différents entre les groupes FeNO et symptômes cliniques chez les adultes et les enfants. La différence moyenne était respectivement de -0,10 IC 95 % [-0,33;0,12] et 0,13 IC 95 % [-0,32;0,57].</p> <p>Résultats identiques à ceux de la Cochrane de 2009.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Adultes (197 patients analysés). Le nombre de sujets ayant au moins une exacerbation sur la période d'étude (52 semaines) était plus faible dans le groupe FeNO (27 %) versus (30 %) du groupe contrôle mais cette différence n'était pas significative OR=0,85 IC 95 % [0,30;2,43]. 	<p>Le monitoring par la FeNO augmente la dose de corticoïdes à la fin de la période d'étude. La différence moyenne=108 µg IC 95 % [98;119] et n'a pas d'effets sur les exacerbations d'asthme nécessitant le recours à la corticothérapie OR=0,75 IC 95 % [0,00;2,02].</p> <p>Le monitoring par la FeNO augmente le volume expiratoire forcé durant la première seconde. La différence moyenne=1,3 % IC 95 % [0,4;2,2] et diminue les valeurs de la FeNO à la</p>	<p>Le taux d'exacerbations d'asthme était réduit en faveur du groupe monitoring par la FeNO. La différence moyenne était de -0,27 IC 95 % [-0,42;-0,12].</p> <p>Le taux d'exacerbations d'asthme était moins élevé dans le groupe FeNO par rapport au groupe contrôle RR=0,57 IC 95 % [0,41;0,80].</p>

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
	<p>L'utilisation des corticoïdes n'était pas différente entre les deux groupes d'intervention ; l'écart type de la différence moyenne était de 0,57 IC 95 % [-0,67;1,80] p=0,369.</p> <p>Le nombre de sujets ayant au moins une exacerbation était significativement plus faible dans le groupe FeNO par rapport au groupe contrôle mais cette différence n'était pas significative OR=0,69 IC 95 % [0,532;0,895] p=0,005</p>		<p>Pas de différence significative entre les deux groupes d'interventions pour la survenue d'exacerbations D=-0,14 IC 95 % [-0,41;0,12].</p> <p>La dose de corticoïdes inhalés était significativement moins élevée dans le groupe FeNO <i>versus</i> le groupe contrôle D=-450 mcg/jr IC 95 % [-676,76;-223,34].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents (782 patients). <p>Pas de différence significative entre le nombre de sujets ayant eu au moins une exacerbation entre le groupe FeNO <i>versus</i> le groupe contrôle OR=0,75 IC 95 % [0,55;1,01].</p> <p>Pas de différence significative entre les deux groupes d'interventions pour la survenue d'exacerbations D=-0,18 IC 95 % [-0,42;0,06].</p>	<p>fin de la période d'étude par rapport au suivi conventionnel par les symptômes cliniques. La différence moyenne=-4,5 ppb IC 95 % [-4,9;-4,1].</p>	

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
			L'analyse par le modèle à effet aléatoire n'a démontré aucune différence de dose de corticoïdes inhalés entre les deux groupes de traitement D=121 mcg/jr IC 95 % [-32,24;276,03].		
Complications rapportées	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Conclusions des auteurs	Cette méta-analyse suggère que l'utilisation FENO pour guider les décisions de traitement a peu de bénéfice clinique, bien que pouvant entraîner la diminution des exacerbations de l'asthme. Les résultats appuient la prise en charge de l'asthme fondée sur les recommandations.	L'adaptation des traitements de l'asthme en fonction des niveaux FeNO n'a pas démontré son efficacité dans l'amélioration des résultats de l'asthme chez les enfants et les adultes. À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour préconiser l'utilisation systématique de la mesure de la FeNO dans la pratique clinique quotidienne.	Les études incluses dans cette analyse mettent en évidence les difficultés liées à l'adaptation de la dose de corticoïdes inhalés à base de la mesure de la FeNO par rapport aux symptômes cliniques. Actuellement, cette démarche ne peut pas être recommandée en pratique clinique courante.	L'utilisation de la mesure de la FeNO pour monitorer les doses de corticoïdes dans le traitement l'asthme léger à modéré ne peut être recommandée en pratique courante.	L'utilisation de FeNO en conjonction avec les paramètres cliniques est associée significativement à de plus faibles taux d'exacerbations de l'asthme par rapport au monitoring de l'asthme en utilisant seulement des paramètres cliniques.
Conclusion générale	Pas de données sur l'analyse critique des études incluses. Pas de définition d'un critère d'évaluation principal.	Cette revue systématique a combiné les deux revues Cochrane dédiées à la question du monitoring de l'asthme avec la mesure de la FeNO. Les résultats sont donc identiques à la Cochrane 2009 (43).	Etudes incluses de bonne qualité méthodologique avec tout de même des différences significatives notamment pour la définition des exacerbations d'asthme, le mode de recours à la corticothérapie orale, les niveaux de seuil de la FeNO, les stratégies de contrôle et l'ajustement du traitement.	Inclusion d'une étude de mauvaise qualité méthodologique (étude qui avait été exclue de la méta-analyse Cochrane de 2009 du fait du manque de données publiées et les informations sur la randomisation et l'insu non clarifiées). Pas de données sur l'analyse critique des études incluses.	Inclusion d'une étude de 2011 portant sur 220 femmes enceintes. Pas de données sur l'analyse critique des études incluses. Critères de jugement pris en compte différents de ceux des autres revues systématiques.

Références	Lu, 2015 (46), China	Petsky, 2012 (47), UK	Petsky, 2009 (43), UK	Jartti, 2012 (44), Finlande	Donohue, 2013 (45), USA
				L'hétérogénéité des résultats n'est pas prise en compte lors de la formulation des conclusions, pas d'analyse de sensibilité réalisée.	<p>Inclusion dans l'analyse du groupe de femmes enceintes introduit plusieurs biais : biais de sélection des patients et biais de suivi (femmes enceintes bénéficient d'un contrôle d'asthme plus strict).</p> <p>L'hétérogénéité des résultats n'a pas été prise en compte dans la formulation des conclusions.</p>

Annexe 10. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies HTA INAHTA

Élément	oui	partiellement	non
Préliminaires			
1 Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			
2. Identification des auteurs ?			
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?			
4 Indication d'une validation externe du rapport ?			
5. Bref résumé en langage non technique ?			
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation?			
7. Indication du champ de l'évaluation ?			
8. Description de la technologie de santé évaluée ?			
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?			
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?			
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?			
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?			
13. Interprétation des résultats de l'évaluation?			
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?			
15. Énoncé des conséquences médico-légales?			
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?			
17. Suggestions d'actions complémentaires ?			

Annexe 11. Présentation des résultats des rapports d'évaluation technologique du NICE

Auteur, année, référence, pays	<i>National Institute for Health and Care Excellence, 2014 (34)</i> UK
Type	<ul style="list-style-type: none"> • La revue systématique de la littérature par un groupe externe. • Consultation des parties prenantes. • Développement d'un modèle d'analyse de décision et un modèle de Markov pour évaluer le rapport coût-efficacité de la mesure de FeNO dans le diagnostic et la gestion de l'asthme.
Objectifs	Efficacité clinique et rapport coût-efficacité de la mesure du FeNO pour le diagnostic et la gestion de l'asthme.
Test de référence	Les dispositifs (NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath).de mesure de la FeNO.
Comparateur	Les dispositifs de mesure de la FeNO des recommandations de l'BTS/SIGN pour la prise en charge de l'asthme de 2012.
Critères de jugement	La validité de la mesure de la FeNO pour le diagnostic de l'asthme et le monitoring de l'asthme.
Analyse de la qualité méthodologique	(Grille HTA) bonne qualité méthodologique.
Résultats	<p>Onze études sur la précision diagnostique des dispositifs de mesure de la FeNO. Quatre études contrôlées randomisées sur l'efficacité de la mesure de la FeNO pour monitorer l'asthme chez les adultes. Cinq études contrôlées randomisées sur l'efficacité de la mesure de la FeNO pour monitorer l'asthme chez les enfants.</p> <p><u>Stratégie diagnostique</u></p> <p>Sur la base de l'ensemble des preuves disponibles, les trois dispositifs pourraient être considérés comme globalement équivalents. Les auteurs concluent que les preuves étaient insuffisantes pour déterminer la pertinence des tests FeNO pour les enfants de moins de cinq ans.</p> <p>L'absence de gold standard pour le diagnostic de l'asthme, la complexité du diagnostic et de la variation dans la pratique clinique introduit une incertitude accrue dans l'évaluation de la validité clinique des dispositifs de mesure de la FeNO. Selon les auteurs, l'absence d'une méta-analyse sur la précision diagnostique des tests FeNO signifiait qu'il y avait une plus grande incertitude quant à l'exactitude des appareils de FeNO dans cette évaluation. Néanmoins, la spécificité des dispositifs est acceptable s'ils sont utilisés dans les conditions prévus.</p> <p>L'estimation globale de la sensibilité et la spécificité pour des valeurs de FeNO variant de 20 ppb à 47 ppb était respectivement de 32 % à 88 % et 75 % à 93 %. Les estimations de la spécificité variaient moins et sont plus élevées que les estimations de la sensibilité suggérant que la mesure de la FeNO est un test plus spécifique (confirmation du diagnostic) que sensible (exclusion de la maladie) ; les patients ayant un test positif sont certains d'avoir l'asthme tandis ceux qui ont le test négatif doivent avoir d'autres tests.</p>

Auteur, année, référence, pays	<p align="center">National Institute for Health and Care Excellence, 2014 (34)</p> <p align="center">UK</p>
	<p><u>Monitoring de l'asthme</u></p> <p>La gestion de l'asthme guidée par la mesure de la FeNO permettrait (<i>was likely</i>) de réduire le taux d'exacerbation chez les adultes, mais l'ampleur et la durée de cet effet étaient incertaines. Par ailleurs, les résultats cliniques sur l'utilisation des corticoïdes inhalés chez les enfants guidée par la mesure de la FeNO sont incertains.</p> <p>Les mesures de la FeNO pourraient permettre aux patients et aux médecins d'améliorer l'observance du traitement.</p> <p><u>Recommandations</u></p> <p>Le document indique que la mesure de la (FeNO) est recommandée comme une option pour aider au diagnostic de l'asthme chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui, après examen clinique initial, sont considérés comme ayant une probabilité intermédiaire d'asthme (tels que définis dans <i>the British Guideline on the Management of Asthma</i> 2012) et ; • lorsque le test FeNO est destiné à faire en combinaison avec d'autres options de diagnostic selon <i>the British Guideline on the Management of Asthma</i> 2012. <p>Un examen plus poussé est recommandé pour les personnes dont le résultat de la FeNO est négatif car un résultat négatif n'exclut pas l'asthme.</p> <p>La mesure de la FeNO ne devrait pas être recommandée pour stopper l'utilisation de corticoïdes inhalés chez les adultes ou des enfants dont l'asthme est bien géré.</p> <p>Le document indique que la mesure de la (FeNO) peut être économique et cliniquement efficace si la mesure est utilisée comme une option pour soutenir la prise en charge symptomatique de l'asthme (en association avec <i>the British Guideline on the Management of Asthma</i> 2012) chez les personnes qui présentent des symptômes malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés.</p>

Annexe 12. Liste des tableaux

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme	11
Tableau 2. Critères de sévérité de l'asthme (Organisation mondiale de la santé (OMS) - <i>National Heart Lung Blood Institute</i> (NHLBI)).....	12
Tableau 3. Critères PICOT de sélection de littérature.....	18
Tableau 4. Présentation des rapports d'évaluation technologique analysés	23
Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	43
Tableau 6. Catégories de recommandations d'après le GRADE <i>working group</i> , 2006 (54).....	54
Tableau 7. Implication de la force d'une recommandation, selon le public considéré d'après le GRADE <i>working group</i> , 2006	54
Tableau 8. Niveau de preuve d'après le SIGN 2008	55
Tableau 9. La gradation des recommandations d'après de SIGN 2008	55
Tableau 10. Points de bonnes pratiques cliniques d'après le SIGN 2008	55
Tableau 11. Gradation des recommandations adaptées de l' <i>American College of Physicians</i> de 2006.....	56
Tableau 12. Interprétation des données scientifiques et son lien avec les recommandations adaptées de l' <i>American College of Physicians</i> de 2006	56
Tableau 13. Description du niveau de preuve et des gradations des recommandations selon le système de recommandations de l'ATS (58).....	57
Tableau 14. Tableau de concordance du niveau de preuve entre le système de gradation ICSI et le système GRADE.....	58
Tableau 15. Niveaux de qualité des données scientifiques pour chaque résultat important (ancienne définition des niveaux de qualité d'après (59)).....	58
Tableau 16. Hiérarchie des types d'études d'après l' <i>US Preventive Services Task Force</i> 2001 (USPSTF)	59
Tableau 17. Qualité générale des études.....	59
Tableau 18. Grille de recommandation de l'USPSTF : grade de la recommandation ou énoncé de l'insuffisance des données scientifiques pour évaluer la certitude et l'ampleur du bénéfice net d'après l'USPSTF 2001	59
Tableau 19. Force des recommandations du système d'évaluation d'après l'USPSTF 2001	59

Références

1. Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Paris: IRDES; 2011.
<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>
2. Bourdin A, Chanez P, Chiron R, Bousquet J, Demoly P, Godard P. Asthme bronchique. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 2006;6-039-A-20.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver: GINA; 2014.
<http://www.ginasthma.org/documents/4>
4. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. rapport 2011. Paris: DREES; 2011.
http://www.drees.sante.gouv.fr/01-l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011_9985.html
5. de Blic J, Deschildre A. Suivi de l'enfant asthmatique: définition et outils de mesure. *Rev Mal Respir* 2008;25(6):695-704.
6. Marguet C, Ghdifan S, Couderc L, Lubrano M. Quel outils en 2007 pour mesurer l'inflammation dans l'asthme de l'enfant ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:450-6.
7. Taillé C. Asthme de l'adulte : diagnostic et traitement (en dehors de l'asthme aigu). *Encycl Méd Chir Akos* 2003;6-0905.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Argumentaire. Saint-Denis La plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_asthme_2006_11_20_20_47_59_456.pdf
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver: GINA; 2007.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver: GINA; 2011.
11. Godard P, Boucot I, Pribil C, Huas D. Phénotype des patients asthmatiques selon le score dérivé de l'Asthma Control Test. *Rev Mal Respir* 2010;27(9):1039-48.
12. Montani D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelho A, Cortot A, Taillé C, *et al.* Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en questions. *Rev Mal Respir* 2010;27(10):1175-94.
13. Orlando JP, Salmeron S, Magnan A, Chanez P, Delacourt C. Quelle est la place de l'allergie dans l'expression clinique de l'asthme ? *Rev Mal Respir* 2007;24(8 Pt 3):7S8-14.
14. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 2013;10(2):1-8 [6-039-A-45].
15. Crestani B, Aubier M. Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 1998;6-039-A-45.
16. Schleich F, Louis R. Intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 2012;9(3):1-10 [6-000-N-98].
17. American Thoracic Society, Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, *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.
18. Glas N, Vergnon JM, Pacheco Y. Intérêt des méthodes non invasives d'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme. *Rev Pneumol Clin* 2013;69(2):76-82.
19. Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, *et al.* Caractéristiques de l'asthme léger: épidémiologie descriptive et nature de l'inflammation bronchique. *Rev Mal Respir* 2006;23(4 Suppl):13S7-28.

20. Deschildre A, Morillon S, Pouessel G, Scalbert M, Santos C, Thumerelle C. Quels objectifs du traitement de l'asthme : le symptôme, la fonction, l'inflammation ? *Rev Fr Allergol* 2004;44(7):608-13.
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver: GINA; 2003.
22. Lemière C, Bai T, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet LP, *et al.* Adult asthma consensus guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004;11 Suppl A:9A-18A.
23. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Nordic Asthma Consensus Group. *Respir Med* 2000;94(4):299-327.
24. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329(27):2002-12.
25. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84(3):731-65.
26. 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 Fan Viet Pneu* 2013;4(11):16-22.
27. American Thoracic 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.
28. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Emerging Technology List. Nitric oxide measurement system (NIOX®) for monitoring response to asthma treatment. Ottawa: CCOHTA; 2004.
29. American Thoracic Society, Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(5):602-15.
30. Clinical guide to interpretation of FeNO values. Solna: NIOX; 2012.
<http://www.niox.com/Global/Documents/FeNO-interpretation-guide-highlights.pdf>
31. Linhares D, Jacinto T, Pereira AM, Fonseca JA. Effects of atopy and rhinitis on exhaled nitric oxide values. A systematic review. *Clin Transl Allergy* 2011;1(1):8.
32. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Völk M, Jorres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med* 2013;107(2):209-16.
33. Chenivesse C. La mesure du NO exhalé est indispensable à la prise en charge de l'asthme sévère. pour (controverse). *Rev Fr Allergol* 2013;53:304-7.
34. National Institute for Health and Care Excellence. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. London: NICE; 2014.
<http://www.nice.org.uk/guidance/dg12>
35. BlueCross BlueShield Association of Alabama. Measurement of exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate in the diagnosis and management of asthma and other respiratory disorders. Birmingham,: BCBS; 2014.
<https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/181.pdf>
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2012.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis. Dans: British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2012.
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/section2.html>
38. Institute for Clinical Systems Improvement, Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, *et al.* Diagnosis and Management of Asthma. Bloomington: ICSI; 2012.
39. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. Management of asthma in children and adults. Washington: VA/DoD; 2009.
40. Fernández Benítez M, Gómez Ruiz F, López Viña A, Molina París J, Navarro Rubio D, Plaza Moral V, *et al.* GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20 (Suppl 1):1-59.

41. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10(7):1683-93.
42. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
43. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006340.
44. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(3):178-83.
45. Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med* 2013;107(7):943-52.
46. Lu M, Wu B, Che D, Qiao R, Gu H. FeNO and asthma treatment in children. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015;94(4):e347.
47. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, *et al.* A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67(3):199-208.
48. Anello C, Fleiss JL. Exploratory or analytic meta-analysis: should we distinguish between them? *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):109-16; discussion 17-8.
49. Canadian Thoracic Society, Loughheed MD, Lemièrè C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, *et al.* Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J* 2012;19(2):127-64.
50. Canadian Thoracic Society, Loughheed MD, Lemièrè C, Dell SD, Ducharme FM, FitzGerald JM, *et al.* Canadian Thoracic Society Asthma management continuum 2010 Consensus summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17(1):15-24.
51. National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: NHLBI; 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>
52. 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.
53. Petsky HL, Li AM, Au CT, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Management based on exhaled nitric oxide levels adjusted for atopy reduces asthma exacerbations in children: A dual centre randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2014.
54. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *Evid Based Med* 2006;11(1):2-4.
55. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques. Saint Denis La Plaine: HAS; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
56. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
57. ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation : A resource toolkit. Perthshire: Guidelines International Network (GIN); 2010.
58. American Thoracic Society, Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, *et al.* An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.
59. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4(1):38.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	<p>L'objectif de cet argumentaire est l'évaluation de l'utilité clinique de la mesure de la FeNO :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le diagnostic de la maladie asthmatique ; • dans le cadre du monitoring de l'asthme pour évaluer la réponse au traitement par corticoïdes et optimiser ce traitement.
Professionnel(s) concerné(s)	Pneumologie – Allergologie – Pédiatrie – Médecine Interne – Physiologie – Explorations Fonctionnelles
Demandeur	Société de pneumologie de langue française (SPLF)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<p>Coordination : Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER)</p> <p>Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP</p>
Participants	-
Recherche documentaire	<p>De 01/01/2004 - 07/07/2014 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1)</p> <p>Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service</p>
Auteurs de l'argumentaire	Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Marc GUERRIER, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : mars 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route et avis HAS (mars 2015) disponibles sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr