

ajpo2

Association des Jeunes Pneumologues

Newsletter (1^{er} trimestre 2023)

Lucien Juret, Pascal Wang

Inscription AJPO2 2023 (CPLF 2024)

Pensez à vous inscrire ou réinscrire à l'AJPO2 pour l'année 2023 et ainsi profiter d'un tarif préférentiel pour l'inscription au CPLF 2024 !

Les inscriptions sont ouvertes à tous les internes et FFI, et aux pneumologues **de moins de 35 ans** (CCA, assistants, PH, libéraux...)

AJPO2	PNEUMOBX	BRONCHIOLE	ALVEOLE
Tarifs	70 €	50 €	40 €
Abonnement Revue des Maladies Respiratoires (version papier)	✓		
Tarif « interne » au et remboursement à l'inscription au CPLF	✓		
Magazine Info Respiration (version papier)	✓	✓	
Membre SPLF (Accès site internet, RMR, Respiratory Medicine and Research en ligne)	✓	✓	✓
Membre ERS	✓	✓	✓
Membre G-Echo	✓	✓	✓
Abonnement « La Revue du Jeune Pneumologue »	✓	✓	✓
Accès site AJPO2.org (annonces, replay, newsletter...)	✓	✓	✓

TARIFS :

- Pour les internes / FFI :
 - Pneumobox : 70€
 - Bronchiole : 50€
 - Alvéole : 40€
- Pour les pneumologues **de moins de 35 ans** (libéraux, CCA, assistants, PH) :
tarif **UNIQUE à 115€**

NB : il est possible désormais de choisir de ne pas recevoir la version papier de la RMR ;)

FIN DES INSCRIPTIONS LE 31 MARS 2023

Attention cette inscription ne donnera droit au tarif préférentiel +/- participation au remboursement que pour le **CPLF 2024** !

Pour les futurs adhérents ayant un poster et/ou une communication orale, un forfait de remboursement (transport +/- logement) sera proposé !

IVI Medical
VIVRE À DOMICILE

VitalAire



elivio
Le nouveau nom d'IP Santé et d'AMS

MACSF

Oxyvie
A vos côtés

ELSAN
Notre Santé autrement

GRUPE PASTEUR MUTUALITÉ

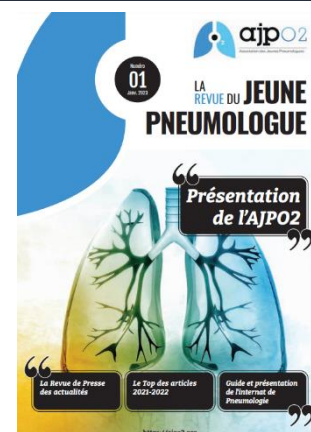
Revue AJPO2

Ce début d'année 2023 va être marqué par la parution d'une des nouveautés de l'AJPO2 : la **REVUE DU JEUNE PNEUMOLOGUE**.

Au programme de cette revue créée par et pour les jeunes pneumologues, un petit tour des articles de l'année 2021-2022, un cas clinique, un rappel des webinaires et formations à venir, et un petit zoom sur un métier du corps médical.

Nous avons hâte de vos retours et si cela vous donne envie de participer, nous **recrutons déjà pour la rédaction de la prochaine revue**.

Il suffit d'envoyer un mail au secrtaire.ajpo2@gmail.com



Partenariat : Menarini France

L'AJPO2 a l'honneur de vous présenter son nouveau partenaire institutionnel depuis fin Novembre 2022 : **Menarini France !!**

Menarini, est un laboratoire pharmaceutique italien dont le siège est basé à Florence en Toscane. En 2016, le groupe est implanté dans plus de 100 pays.

Menarini est créé en 1886 à Naples et c'est en 1915 que l'entreprise déménage à Florence.

L'activité de MENARINI en France a débuté en **1992** et connaît une croissance constante particulièrement marquée au cours de ces dernières années.

« Menarini connaît depuis quelques années une croissance constante. Malgré les difficultés que rencontre l'Industrie Pharmaceutique Française actuellement, les raisons de notre performance et de notre capacité à relever les défis tiennent à la qualité et au nombre de nouveaux produits mis à disposition auprès des professionnels de santé, mais aussi à l'adaptabilité et à la réactivité de notre entreprise dans un environnement en profonde mutation.

Notre objectif est de persévérer et de faire de MENARINI France un partenaire majeur des professionnels de santé.

Menarini France depuis sa création participe activement à la formation de ces professionnels, en contribuant, notamment, à améliorer leur connaissance en médecine de ville.

Notre ambition est également de conquérir de nouveaux territoires thérapeutiques et de continuer ainsi à améliorer la qualité de vie de nos patients grâce à des médicaments innovants. »



L'organisation de la Pneumologie en France

Que les médecins pneumologues exercent en cabinet libéral, au sein d'un service hospitalo-universitaire ou d'un hôpital général, tous sont affiliés au conseil national professionnel de la pneumologie : la **Fédération française de pneumologie (FFP)**.



Les différentes instances de la pneumologie sont :

- Le **Syndicat de l'appareil respiratoire (SAR)** avec sa branche formation : l'**Association de perfectionnement post-universitaire des pneumologues (APP)**
- La **Société de pneumologie de langue française (SPLF)**,
- Le **Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG)**,
- La **Fondation du souffle**,
- Le **Comité national de lutte contre les maladies respiratoires (CNMR)** et
- La **Fédération française de pneumologie (FFP)**.

La spécialité organise chaque année le **congrès de pneumologie de langue française (CPLF)**, 3ème congrès mondial de pneumologie. La Maison de la pneumologie se situe au 68, boulevard Saint Michel (75006, Paris).



▪ Le **Syndicat de l'appareil respiratoire (SAR)**, au rôle syndical, stratégique et politique, valorise la pneumologie libérale à travers les différentes instances médicales et administratives. Il agit pour améliorer les pratiques. Le SAR regroupe les pneumologues ayant une activité libérale, en partie ou en totalité. Aller sur leur [site internet](#) ! En 2021, le Dr Bruno Stach (pneumologue libéral, Valenciennes) occupe la fonction de président du SAR. Les Drs Christophe Zanetti et Frédéric Champel sont respectivement secrétaire et trésorier. Le conseil d'administration du SAR est constitué de la plupart des pneumologues libéraux des associations régionales.

▪ L'**Association de réflexion sur le parcours de soins en milieu respiratoire (APSR)**, présidée par le Dr Christophe Zanetti, a pour vocation l'étude des parcours de soins respiratoires. Elle peut contractualiser avec différents partenaires, institutionnels ou non, afin de mener des études et des travaux divers.

▪ L'**Association de perfectionnement post-universitaire des pneumologues (APP)** est la branche du SAR qui concerne la formation médicale des pneumologues libéraux. Elle organise les ateliers du congrès de pneumologie de langue française (CPLF), afin de s'initier à de nouvelles techniques et assurer des mises au point, incluses dans le développement professionnel continu (DPC). Elle promeut toute action se rapportant aux conditions théoriques, pratiques, techniques de l'exercice de la pneumologie. En 2021, le Dr Hervé Pégliasco, pneumo-allergologue (Hôpital Européen de Marseille) occupe la fonction de président de l'APP. Les Drs Christophe Zanetti et Marc Sapène sont respectivement secrétaire et trésorier.



• La **Fédération française de pneumologie (FFP)** est le conseil national professionnel de pneumologie (CNP). Sa gouvernance est constituée de manière paritaire entre praticiens libéraux et salariés. Elle s'occupe du volet de l'organisation des soins, du développement professionnel continu (DPC) et des relations institutionnelles. La FFP fait partie de la Fédération des spécialités médicales (FSM), qui réunit l'ensemble des conseils nationaux professionnels de spécialité. Le Dr Yves Grillet, pneumologue libéral, est l'un des instigateurs de la FSM et a longtemps occupé le poste de premier vice-président. En 2021, le président de la FFP en exercice est le Pr Christophe Leroyer (CHU de Brest). Le vice-président est le Dr Yves Grillet.



- La **Société de pneumologie de langue française (SPLF)**, société savante de la spécialité, à la charge du volet scientifique. Bien qu'étant composée de représentants des trois modes d'exercice de la pneumologie, elle est statutairement présidée par un médecin pneumologue hospitalo-universitaire. Actuellement, le président est le Pr Jesus GONZALEZ (CHU Pitié-Salpêtrière). La SPLF soutient le développement de la recherche et l'étude scientifique des maladies respiratoires et de leurs complications. Elle favorise la diffusion des connaissances et définit les bonnes pratiques en pneumologie.



- Le **Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG)** représente l'exercice de la pneumologie en centre hospitalier. Il participe à la recherche, à la formation et à la prévention. Ses objectifs sont la promotion de l'exercice de la pneumologie en centre hospitalier (CH), l'évaluation des pratiques, la résolution de problèmes liés aux particularités de ce mode d'exercice. Le Collège contribue à la recherche clinique et épidémiologique ainsi qu'au développement intellectuel, technique et matériel des services de pneumologie des CH, propose des actions de dépistage et de prévention des maladies respiratoires. Il organise la Journée annuelle du CPHG. En 2021, le Dr Didier Debievre (GHRMSA, Mulhouse) est le président du CPHG. Pour 2022 c'est le Dr HUGUES MOREL.



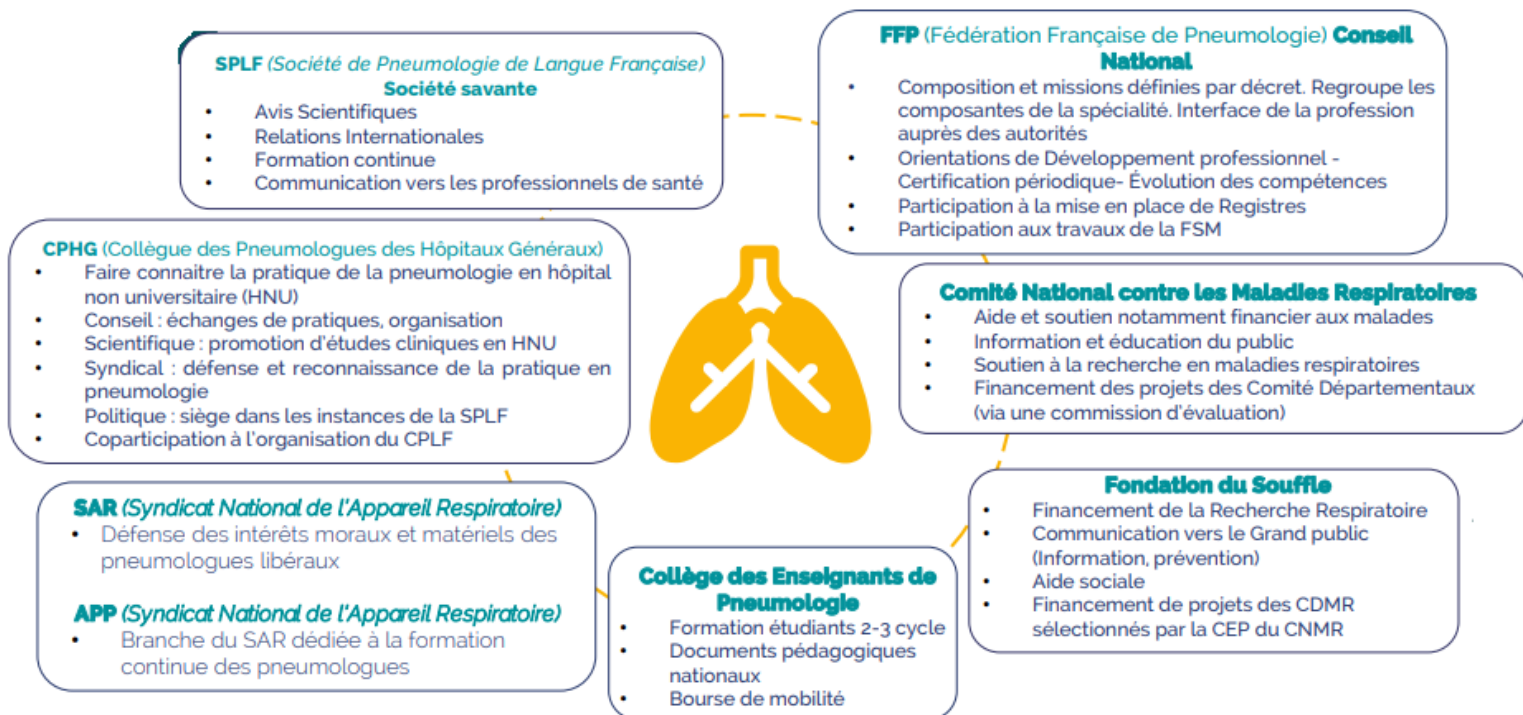
- Les autres instances de la pneumologie sont la **Fondation du souffle** et le **Comité national de lutte contre les maladies respiratoires**. Le rôle de la Fondation du souffle est de soutenir financièrement la recherche en pneumologie. Elle collecte des fonds, auprès de la SPLF qui en est le principal donateur, de mécènes et fait appel à la générosité publique. La Fondation du souffle poursuit deux autres missions : l'aide sociale, l'information et la prévention, auprès du grand public, des patients, etc. Actuellement, le Pr Bruno Crestani (CHU Bichat) est le président de la Fondation du souffle. Le Comité national de lutte contre les maladies respiratoires (CNMR) mène essentiellement des missions de promotion de la santé respiratoire et de prévention ainsi que des actions sociales. Cette association reconnue d'utilité publique, fondée en 1916, s'appuie sur l'expérience et les acquis de ce Comité dont l'action a été déterminante dans le recul de la tuberculose, en faveur de la santé respiratoire et dans la lutte contre le tabagisme. En 2021, le CNMR est présidé par le Pr Philippe Camus, pneumo-allergologue (CHU de Dijon).

- **LA MAISON DE LA PNEUMOLOGIE** : En 2021, l'ensemble de ces instances ont réorganisé leurs locaux. Désormais, le siège de la SPLF, de l'Association nationale pour les traitements à domicile, les innovations et la recherche (Antadir), du CNMR, de l'APP, du CPHG, etc. se situe au 66, boulevard Saint Michel (75006, Paris). La Fondation du Souffle doit prochainement déménager du 66, boulevard Saint Michel.

- **LE CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANCAISE (CPLF)** (Le CPLF) : 3 ème congrès mondial de pneumologie en fréquentation - a lieu en janvier de chaque année. Il est organisé par une société commerciale - Pneumologie Développement - qui fournit également d'autres prestations, au-delà du CPLF, en particulier l'organisation de séminaires, des actions de formation, la rédaction de publications et d'autres opérations en rapport avec la pneumologie. Pneumologie Développement appartient à trois sociétés pneumologiques réunissant le secteur libéral avec l'Association de perfectionnement post-universitaire des pneumologues (APP), le secteur hospitalier non universitaire avec le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Les rôles sont clairement répartis. La SPLF s'occupe des communications scientifiques, dont les fils rouge et orange sont proposés par le conseil scientifique de la SPLF. La secrétaire générale en 2021 est le Pr Claire Andrejak (CHU d'Amiens). Pour leur part, les séances de formation sont gérées par les hôpitaux généraux et les ateliers par l'APP.



A noter : Les Assises de la pneumologie libérale (Aplib) sont organisées par les pneumologues libéraux et les Journées Pratiques Respiration Sommeil (JPRS) relèvent de la FFP.



Sources : Dr Antoine MAGNAN & Dr Yves GRILLET

Discussion : sevrage des corticoïdes en pratique

Les corticoïdes sont des **anti-inflammatoires bien connus** et bien intégrés dans l'arsenal thérapeutiques des pathologies inflammatoires et notamment l'asthme.

A l'heure actuelle, **près de 30%** des asthmatiques reçoivent encore des corticoïdes oraux au long cours en France (dose \geq 5mg/jour de prednisone (ou équivalent) pour une durée \geq 3 mois), et 12% d'entre eux à des doses supérieures à 20mg/jour. (1)

Les recommandations actuelles et notamment du GINA 2022 proposent l'usage de ce traitement dans des situations bien définies.

Ils sont recommandés sous la forme de cure courte, lors d'un épisode d'exacerbation, sous forme IV ou orale à a dose de 0,5 - 1mg.kg/jour pendant 5 à 7 jours

En tant que traitement prolongé, leur usage est encore indiqué chez les sujets asthmatiques sévères, non contrôlés de stade 5 sur l'échelle du GINA. Il est alors recommandé de trouver la dose minimale efficace, et d'évaluer pour chaque patient, l'usage possible de biothérapie. (2)

L'usage des corticoïdes oraux (CO) est un indicateur de la sévérité de l'asthme sous-jacent. En effet, ces usagers ont tendance à présenter davantage d'exacerbations, d'hospitalisation, une utilisation plus importante de corticoïde inhalé ou encore de bronchodilatateurs de courte durée d'action. (3,4))

La gestion de la corticothérapie orale est un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients, quand on connaît les nombreux effets indésirables induits par la corticothérapie (hypertension artérielle, prise de poids, ostéoporose, de pneumopathie, de désordres psychiatriques, déséquilibre glycémique et autres risques de maladies cardiovasculaires). (5)

Ce risque apparaîtrait dès une dose cumulée de 2,5 mg/kg par jour, ou 1000mg/an voir 500 mg/an selon certaines études (6), ce qui correspond à des doses atteintes dès le 2ème ou 3ème épisode d'exacerbations annuelles. (2,7)

D'autres études ont même montré récemment que l'utilisation de corticoïde orale était associée à un surrisque de mortalité, de morbidité et de séjour hospitalier (2,7).

L'enjeu de sevrage des corticoïdes doit être un objectif majeur, d'autant plus avec l'avènement actuelle des biothérapies.

Ce sevrage en corticoïdes oraux doit cependant passer par des protocoles de décroissances validées, et prenant en compte le risque d'insuffisance surrénalienne. En effet, la suppression de l'activité des surrénales est un effet indésirable courant de l'utilisation à long terme des CO qui est rarement évalué pendant le sevrage des CO.

Hors la récupération de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) est imprévisible après l'arrêt des CO. On sait que la récupération sera d'autant plus lente que plus la prise a été prolongée, ou à des doses élevées.

Ainsi, une diminution lente après un usage prolongé de CO sur le long terme est presque toujours nécessaire pour favoriser la récupération de la fonction normale de l'axe HPA. On comprend donc que si l'objectif est donc de réduire l'usage des corticoïdes oraux, cela doit passer par une réduction progressive des dosages. (7,8,9)

La société française recommande l'usage du dosage de cortisol à 8h pour établir le diagnostic d'insuffisance surrénalienne.

1) Suspicion d'insuffisance surrénale sans signes cliniques d'insuffisance surrénale aiguë

- **cortisol sérique à 8h < 140 nmol/L (= 50 ng/ml = 50 ug/L = 5ug/dl)**
Insuffisance surrénale certaine
Indication de traitement substitutif sans attendre. Faire le diagnostic étiologique
- **cortisol sérique à 8h > 360 nmol/L (= 130 ng/ml = 130 ug/L = 130 ug/ dl)**
Insuffisance surrénale très peu probable
- **cortisol sérique à 8h > 140 nmol/L et < 360 nmol/L :**
Une insuffisance surrénale modérée mais cliniquement significative est possible.
Faire pratiquer un test de stimulation dans un service d'endocrinologie: test d'hypoglycémie insulinique ou test à la métopirone « court ».

Pour ces dernières valeurs de cortisol, le dosage d'ACTH à 8h du matin (à distance d'une prise d'hydrocortisone ou de corticoïdes) a un intérêt si son résultat est franchement élevé : le diagnostic d'insuffisance surrénale périphérique modérée peut alors être porté sans nécessité d'un test de stimulation. Par contre si ce résultat d'ACTH est normal ou bas, un test de stimulation reste indispensable.

2) Suspicion d'insuffisance surrénale avec signes cliniques d'insuffisance surrénale aiguë

- **Ne pas** attendre de faire un prélèvement le lendemain matin à 8h.
- Traiter comme une insuffisance surrénale aiguë par perfusion intraveineuse d'hydrocortisone et sérum salé. Si le patient n'a pas déjà reçu un traitement par corticoïdes, faire un prélèvement « à la volée » avant traitement pour dosage ultérieur du cortisol. Le diagnostic devra être poursuivi secondairement.

3) Diagnostic étiologique de l'insuffisance surrénale

- Dosage de cortisol sérique et ACTH plasmatique à 8h du matin, à distance d'une prise d'hydrocortisone ou corticoïdes
- ACTH élevée : insuffisance surrénale périphérique
- ACTH basse ou normale : insuffisance corticotrope

Ces notions sont rapportées dans les recommandations SPLF 2021 qui mettent en avant ces 4 points :

- Ces recommandations autorisent l'arrêt de la corticothérapie sans décroissance si la prescription en cas de prescription inférieure à trois semaines.
- L'absence de stratégie de décroissance validée et la stratégie de décroissance doit reposer sur une évaluation régulière du contrôle de l'asthme et du risque d'insuffisance surrénalienne par un dosage du cortisol sérique du matin.
- L'utilisation des biothérapies chez les patients asthmatiques sévères et éligibles permet de diminuer la posologie de la corticothérapie orale systémique, que ce soit en utilisation ponctuelle lors des exacerbations, ou en continu

Diverses études ont testé des stratégies de baisse des CO avec l'usage de biothérapie : **Protocole SIRIUS (2014), Protocole ZONDA (2017) Protocole VENTURE (2018), dont les protocoles consistaient en une phase primaire d'optimisation de dose pour obtenir un contrôle de l'asthme, puis une phase de décroissance jusqu'à une dose minimale efficace.**

Globalement, les biothérapies ont permis une baisse des doses CO, mais ces études sont souvent de courte durée et sous évaluée le risque insuffisance surrénalienne. **Dernièrement, le protocole PONENTE dont l'algorithme de sevrage des CO est le plus détaillé et avec une phase de maintenance dont les résultats étaient très attendus.**

Voici un tableau récapitulant quelques chiffres de ces études.

Etudes	Sirius	Ponente	Zonda	Venture
Biothérapie	Mepolizumab Vs Placebo	Benralizumab, en ouvert	Benralizumab VS placebo	Dupilumab vs placebo
Nb de sujets	135	598	220	210
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réduction de la dose médiane de CO de 50% par rapport à l'inclusion ➤ Probabilité de réduction des CO :2,39 fois plus élevée avec mepolizumab VS placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 63% des patients ont été complètement sevrés des CO ➤ 82% ont éliminé l'utilisation des CO ou on atteint un dosage de 5mgou moins su la cause d'arrêt de la décroissance était une insuffisance surrénalienne 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réduction de la dose médiane des CSO de 75 % par rapport à l'inclusion (contre une réduction de 25 % avec le placebo) ➤ Probabilité de réduction des CSO : 4 fois plus élevée avec le benralizumab vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réduction de la dose moyenne des CO de 70 % par rapport à l'inclusion (contre 42 % dans le groupe placebo)

D'autres études antérieures ont démontré qu'une prescription d'un traitement guidé par les taux d'éosinophiles peut améliorer le contrôle tout en permettant une certaine économie des corticoïdes oraux. (10,11).

Enfin, les recommandations GINA suggèrent que l'ajustement de la dose de CSO peut se faire selon surveillance du contrôle des symptômes et du FeNO.

Références :

1. IQVIA Longitudinal Treatment Dynamics LTDTM ; algorithme de sélection des patients basé sur leurs historique de traitements
2. <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/12/recos-asthme-adultes-2021-version-longue.pdf>
3. Tran T et al. Poster presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress. June 11-15, 2016. Vienna, Austria.
4. Lefebvre P et al. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1488-1495.
5. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. Thorax. 2016;71:339-346.
6. Low dose oral corticosteroid s in asthma associates with increased morbidity and mortality, ERJ 2022, Inge Raadal Skov and al
7. C. Raheison-Semjen et al; Rev Mal Respir. 2021 Dec;38(10):1048-1083
8. Gurnell M et al. Online ahead of print. J Intern Med. 2021; 2. Rushworth RL et al. N Engl J Med. 2019;381:852-861; 3. Lightman S et al. A Time for Metabolism and Hormones. Cham. Springer; 2016;87-99.
9. Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. M. Gurnell, L. G. Heaney, D. Price & A. Menzies-Gow, Journal of Internal Medicine 2022
10. Chlumský J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. J Int Med Res 2006;34:129-139.
11. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet L-P, Lemie`re C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. Eur Respir J 2006;27:483-494.

Bibliographie

Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma

A Delphi Study

Carey M. Suehs¹, Andrew Menzies-Gow², David Price^{3,4}, Eugene R. Bleeker⁵, Giorgio Walter Canonica⁶, Mark Gurnell^{7,8}, and Arnaud Bourdin^{1,9}; on behalf of the Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel

Contexte	Aucune recommandation spécifique pour guider la diminution progressive des CSO dans l'asthme Nécessité de réduire l'usage des corticoïdes oraux
Méthode	<p>Méthode Delfi modifiée</p> <p><u>Inclusion :</u> Recrutement d'experts sur la base de réseau professionnel et associatif. Participants sollicités : pneumologue, allergologue, endocrinologue, pédiatres, rhumato, et représentants des organisations de défense des patients.</p> <p><u>Exclusion</u> des experts en cas d'emploi en cours ou à venir dans une société pharmaceutique</p> <p>Méthode : 4 séries de question envoyées aux experts</p> <p>➤ ETAPE 1 : 1^{ère} série de question : Recueil de données démographiques concernant leur parcours, leur profil, et questions concernant 6 catégories : <i>Usage approprié des corticoïdes oraux, sur leur décroissance, la gestion de l'insuffisance surrénalienne, prise de décision partagée entre le médecin et le patient, la gestion des effets indésirables</i></p> <p>➤ ETAPE 2 : Réalisation de déclarations à partir de ces données</p> <p>➤ ETAPE 3 : Proposition de ces déclarations aux experts sur 3 séries successives avec une réponse des experts classées selon une variable quantitative ordinale correspondant à leur niveau d'accord vis-à-vis de cette déclaration : Classement de leur niveau d'accord sur base d'une échelle allant de -2 (fort désaccord) à +2 (très en accord avec la déclaration).</p> <p>Seuil de consensus négatif ou positif : >70% d'accord avec la proposition (accord ou très d'accord), ou désaccord (pas d'accord, pas du tout d'accord)</p>
Résultats	<p>Population : 169 experts inscrits sur 363 invités, 131 experts (73% pneumologue, 18% allergologues) ont répondu à au moins 1 tour</p> <p>Déclarations : 1447 déclarations obtenues après 1ère série, 296 déclarations finalement classées</p> <p>Différentes thématiques :</p> <p>Section 1 :</p> <ul style="list-style-type: none">• 95% experts en accord sur le fait que l'usage des corticoïdes doit être évité ou alors à une dose minimale sur une durée la plus courte possible.• Usage : En accord pour l'utilisation :<ul style="list-style-type: none">- Sur une courte durée en cas d'exacerbation aigue, avec une durée de durée 5-7 jours, dose optimale à 0,5 mg/kg

- En entretien en cas d'asthme sévère non contrôlé malgré traitement optimal du stade 5 du GINA 5 ou en cas d'effets indésirable ou contre-indication à l'usage d'autres thérapeutiques
- Pas de consensus pour dire que leur usage doit être adapté au phénotype d'asthme : profil T2/non T2
- Accord pour dire :
 - Dose annuelle est un indicateur de contrôle de l'asthme avec un seuil défini à **> 0,5g/an = mauvais contrôle**
 - Usage de biothérapie est utile pour baisser la dose de corticoïde oral et la décroissance obtenue sous biothérapie est un critère de réponse au traitement.

Section 2 : Décroissance des corticoïdes

- Consensus :
 - Une décroissance doit être tenté chez tout asthmatique, et de manière individualiser en tenant compte de la dose cumulée, la durée, et le risque d'effets indésirables.
 - Décroissance en revanche jugé inappropriée chez les sujets atteints GEPA ou ABPA avec rechute à la décroissance
 - Accord pour dire que si biothérapie ne permet pas de diminuer de >50% la dose CSO = oriente vers échec du traitement
- Pas de consensus obtenu sur la stratégie de décroissance : vitesse de réduction, usage de biomarqueurs, adaptation selon le traitement

Table 3. Consensus Statements Concerning Development of an OCS-Tapering Algorithm

Positive Consensus	Controversial
<ul style="list-style-type: none"> • The initial tapering of high OCS doses (e.g., >20 mg/d) can proceed at a faster pace (e.g., -10 mg/wk or 30-50% reductions every 2-4 wk). • OCS tapering should be gradual, with 2.5- to 5-mg steps every 0.5-2 wk until an agreed-on threshold is achieved (e.g., 5-10 mg/d), and should then proceed at a slower pace (1-2.5 mg every 1-2 wk). • When a reduction in the OCS dose by 5 mg/wk fails, a slower and lower dose reduction of 1 mg/wk should be attempted. • If mild symptoms occur, maintain the current dosage; they are likely to resolve as endogenous-axis recovery occurs. • If intolerable symptoms occur, return to the previous (efficacious) dose and then later consider reattempting tapering at a slower pace. 	<ul style="list-style-type: none"> • In general, the speed of tapering should not exceed a reduction of 5 mg/wk. • OCS tapering should incorporate every-other-day OCS reductions (especially before discontinuation) to allow recovery of the endogenous axis. • OCS tapering should be gradual by reducing the OCS dose by 30-50% every 2-4 wk.

Section 3 : effets indésirables des corticoïdes

- Consensus obtenus sur plusieurs effets indésirables liés à l'usage des corticoïdes.

Table 4. Minimal Checklist for Adverse-Effect Screening

Positive Consensus	Controversial
<ul style="list-style-type: none"> • Growth (pediatric population) • Glycemic control • Bone density • Blood pressure • Cataracts and glaucoma • Weight change • Fracture risk score (e.g., FRAX) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular risk score • Lipid panel • Fluid retention

Definition of abbreviation: FRAX = Fracture Risk Assessment Tool.

Adverse effects are not ordered/hierarchized and should be given equal consideration.

Secteur 4 : gestion de l'insuffisance surrénalienne

- Consensus obtenu :
 - Nécessité que ce risque doit être pris en compte : surtout si plus de 2g de CSO /an, et/ou à partir de 4 cures /an

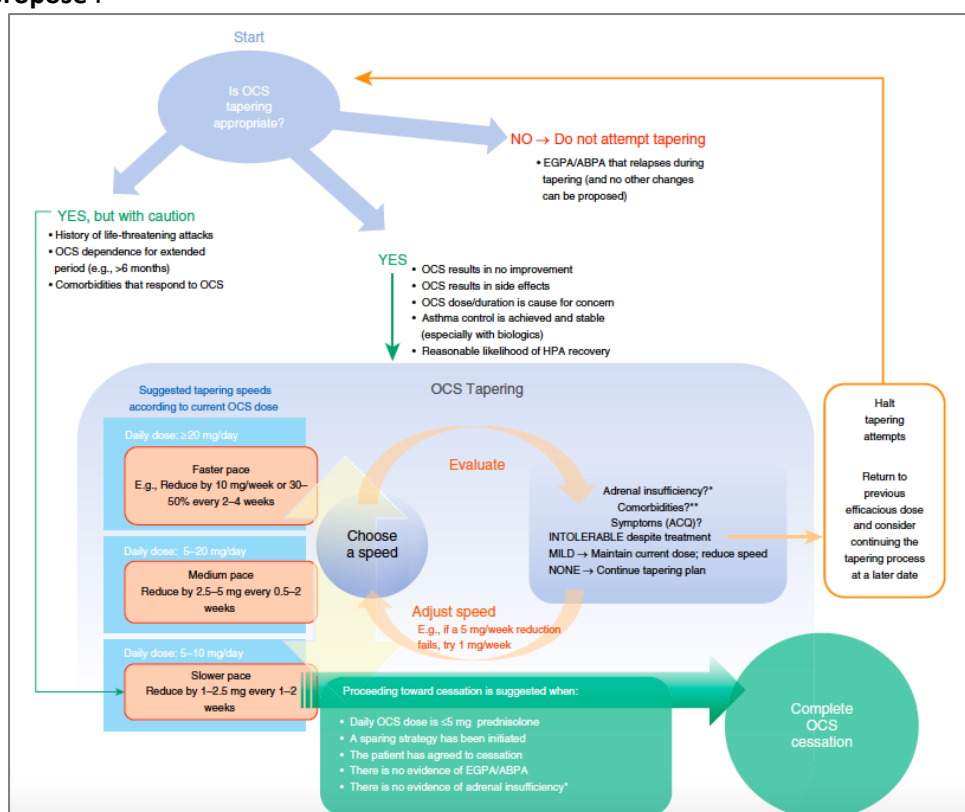
- Doit être évaluée sur le cortisol à le matin et en cas de résultat intermédiaire, faire un test au tetracosactide/cosyntropine (ACTH)
- Substitution par hydrocortisone plutôt que prednisolone
- Prise en charge multidisciplinaire de l'insuffisance surrénalienne

Section 5 : consensus sur la nécessité d'une décision partagée avec implication du patient dans la prise en charge

Section 6 : Propositions au médecin de soins primaires qui prescrivent plus de 3 cures d'CSO par an = orienter le patient vers un spécialiste

Discussion

Beaucoup de consensus obtenu mais la plupart sur des généralités. Pas de guidelines standardisées obtenues concernant la gestion de la décroissance des corticoïdes dans l'asthme mais une première étape réalisée (cf table 3) avec quelques éléments validés et un premier **algorithme proposé** :



Les experts considèrent l'usage à long terme des corticoïdes oraux inapproprié en présence d'autres traitements disponibles.

En cas de nécessité, leur usage est jugé acceptable à une dose fixée à <5 mg/jour (*rappel : GINA seuil de faible dose : <7,5mg/j*)

Or 5mg/j = 1,8 g/an, et les experts ont fixé seuil de mauvais contrôle asthme à > 0,5g/an, dose atteinte dès 3,5 mois

Au sein des réponses : constat de prescription de corticoïde hors guidelines

Les experts invitent à consulter plus tôt des spécialistes car des études ont montré un risque d'effets indésirables lié à l'usage des corticoïdes dès 1g/an, voir 0,5g/an.

Même 20mg/j sur 6jours : risque de septicémie, Thrombose veineuse profonde, fracture dans mes 30jours augmentées

Rappel de l'intérêt du recours aux biothérapies pour la décroissance des corticoïdes :
Mais ne pas oublier le risque d'échec et d'effets indésirables.

- ⇒ Critère de réussite : maintien du contrôle asthme, réduction des exacerbations, réduction de la dose des corticoïdes. Pas de critère réduction défini pour dire succès/échec du traitement : propose 50%

Constat d'un manque de recommandation sur la gestion de l'insuffisance surrénalienne ce qui représente un frein à la décroissance

Majorité des experts recommande le recours hydrocortisone > prednisolone en substitution

Force de l'étude :

Participations de 131 experts de diverses spécialités, avec des réponses anonymes

Obtention de consensus

Absence d'attrition majeure les consensus et diminue le risque de suppression des opinions minoritaires et de biais

Limites :

Un grand nombre de déclarations brutes qui ont dû être résumé, et donc pas de représentation exacte des déclarations brutes initiales.

CONCLUSION :

Cette étude Delphi a permis l'obtention de quelques consensus concernant la gestion des corticoïdes oraux dans l'asthme, avec un premier algorithme de décroissance des corticoïdes.

Nécessité de poursuivre la dynamique de lutte contre l'usage inapproprié des CSO et notamment la nécessité de nouvelle recherche dans ce domaine, avec encore des sujets non consensuelles même au sein des experts.

Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study



Andrew Menzies-Gow, Mark Gurnell, Liam G Heaney, Jonathan Corren, Elisabeth H Bel, Jorge Maspero, Timothy Harrison, David J Jackson, David Price, Njira Lugogo, James Kreindler, Annie Burden, Alex de Giorgio-Miller, Kelly Padilla, Ubaldo J Martin, Esther Garcia Gil

Contexte

- Pas de consensus établi sur le sevrage des corticoïdes
- Etudes précédentes réalisées avec des résultats encourageants, sur des périodes d'évaluation jugée trop courtes et avec une sous-évaluation du risque d'insuffisance surrénalienne.

Objectif de l'étude PONENTE : évaluation efficacité et la sécurité de la décroissance des CSO après l'initiation d'un traitement par benralizumab chez asthmatique sévère à éosinophile

- Biothérapie choisie dans l'étude : **BENRAZULIMAB** : Anticorps monoclonal anti - IL5 = cytotoxique pour les PNE
- ⇒ Biothérapie approuvée et remboursée dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophile, non contrôlé malgré CSI à fortes doses et BDLA

Indications : Taux PNE > 300 cellules/ μ L à l'instauration du traitement ;

- *ET ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (> ou = 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;*
- *OU traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.*

Méthodes

1) Etude descriptive, multicentrique, en ouvert, phase 3b

Critères d'inclusion :

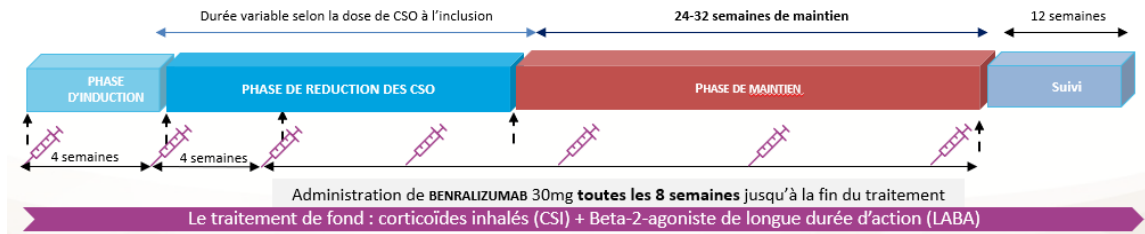
- Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/ μl à la visite 1 ou taux documenté d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μl au cours des 12 derniers mois.
- Traitement par fortes doses de CSI (> 500 $\mu\text{g}/\text{jour}$ de fluticasone propionate ou équivalent associé à un LABA depuis ≥ 6 mois
- Traitement **par CSO $\geq 5\text{mg}/\text{jour}$** depuis au moins les 3 mois précédant l'inclusion
- **Dose stable de CSO dans les 4 semaines précédant l'inclusion**
- Non-fumeurs, fumeurs en cours ou anciens fumeurs avec des antécédents tabagiques < 20 paquets-années

Critères d'exclusion :

- Toute autre pathologie pulmonaire cliniquement importante
- **Exacerbation de l'asthme nécessitant l'utilisation de CSO, ou une augmentation de la dose d'entretien de CSO, dans les 30 jours précédents.**
- **Usage dans les 30 jours précédents :** macrolides, antiviral, azolé, immunosuppresseurs, immunoglobulines, vaccins atténués, lipoxigénase inhibiteurs
- **Coexistence de maladies inflammatoires pour lesquelles l'administration chronique de CSO fait partie du traitement**

Protocole :

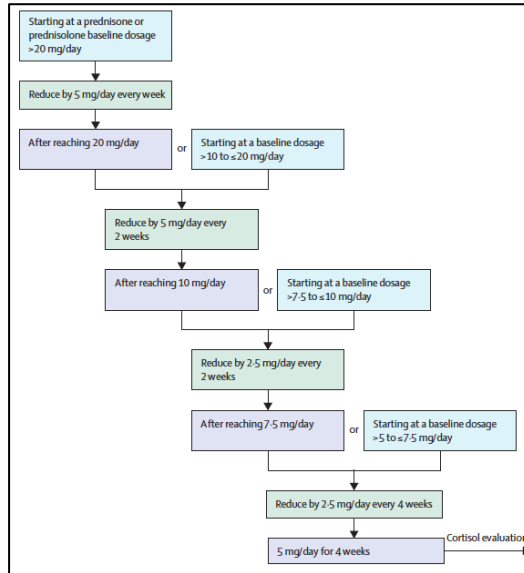
Protocole PONENTE



Protocole personnalisé selon la dose de base + le contrôle de l'asthme + la fonction surrénalienne

- 1) Selon dose de CSO initiale
 - Réduction de 5 mg par semaine ou toutes les 2 semaines
 - Ou réduction de 2,5 mg toutes les 2 ou 4 semaines

Baseline OCS dosage	OCS reduction until reaching a prednisone dosage of			
	20 mg day ⁻¹	10 mg day ⁻¹	7.5 mg day ⁻¹	5 mg day ⁻¹
>20 mg day ⁻¹	5 mg day ⁻¹ Q1W	5 mg day ⁻¹ Q2W	2.5 mg day ⁻¹ Q2W	2.5 mg day ⁻¹ Q4W
>10- <20 mg day ⁻¹		5 mg day ⁻¹ Q2W	2.5 mg day ⁻¹ Q2W	2.5 mg day ⁻¹ Q4W
>7.5- <10 mg day ⁻¹			2.5 mg day ⁻¹ Q2W	2.5 mg day ⁻¹ Q4W
>5- <7.5 mg day ⁻¹				2.5 mg day ⁻¹ Q4W



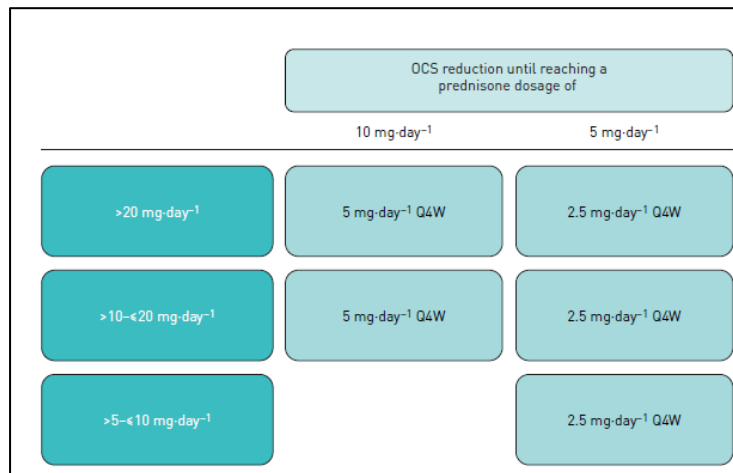
2) Selon le contrôle de l'asthme :

- *Protocole de réduction après un arrêt pour exacerbation/aggravation de l'asthme*

Exacerbation de l'asthme :

Si une seule exacerbation ou une détérioration de l'asthme

- ⇒ Le patient est autorisé à suivre la décroissance des CSO mais avec une reprise plus lente (toutes les 4 semaines) → *schéma ci-contre*

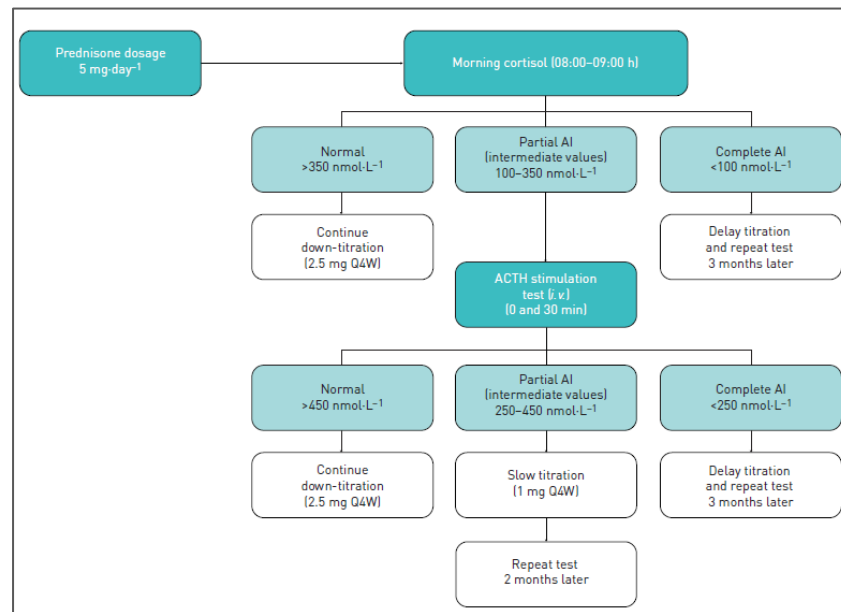


Si une deuxième exacerbation ou détérioration de l'asthme :

- ⇒ Arrêt de la décroissance

Le patient continue au même dosage ou au palier supérieur que celui prescrit lors de l'exacerbation

- 3) Selon la fonction surrénalienne : protocole de réduction de la dose de corticothérapie orale adapté aux résultats des tests (cortisolémie / test ACTH)



Suivi d'une phase de maintenance

Critères de jugements

Principales :

- Pourcentage de patients sevré en CSO pendant au moins 4 semaines
- Pourcentage avec une dose inférieurs à 5mg/jour pendant 4 semaines si cause de la non poursuite est l'insuffisance surrénalienne

Secondaires :

- % patients avec dose inférieurs à 5mg/jour, peu importe la cause d'arrêt
- Changement dose par rapport dose initiale (pourcentage moyen)
- % de patients ayant obtenu des réductions variables : 0%, 50%, 65%,
- Evaluation contrôle asthme : ACQ 6 et fréquence exacerbation : changement par rapport base, pourcentage de patients à atteindre des seuils (<0,75, 0,75-1,5; >1,5 ; chgt >0,5 significatif)
- Pourcentage patient insuffisance surrénalienne totale et partielle
- Analyse en sous-groupes selon le taux d'éosinophile, la dose CSO initiale, durée TTT

Objectif : Avoir 50% de patients sevré CSO

Nombre de sujets nécessaire calculé : 600 sujets

Résultats

Population d'étude :

Critères jugements principaux :

- Près de 63% des patients traités par Benralizumab ont été complètement sevrés des corticostéroïdes oraux (CSO) tout en maintenant le contrôle de leur asthme
- 81 % ont pu soit être sevrés totalement des CSO, soit réduire leur dose de CSO à 5 mg/jour ou moins

Autres critères :

- o Absence de différence observé selon le taux de PNE initiale
- o Décroissance possible indépendamment de la dose initiale mais une tendance vers moindre réduction si dose initiale élevée ou en cas d'usage >1an

Critères cliniques :

Exacerbations : 75% patients sans exacerbation (vers seul 16% patient n'avait pas eu d'EA l'année précédent étude)

Un taux annuel de 0,63 durant l'étude VS 3 : rapport de l'année précédente

	Total (n=598)
Age, years	53.3 (13.6)
Age at diagnosis	
<18 years	151 (25%)
≥18 years	447 (75%)
Sex	
Female	383 (64%)
Male	215 (36%)
Race (n=589)	
White	475 (81%)
American Indian or Alaskan Native	46 (8%)
Asian	29 (5%)
Black or African American	26 (4%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (<1%)
Other*	12 (2%)
Body-mass index, kg/m ²	29.0 (28.0)
Oral corticosteroid dosage, mg/day	10.0 (range 5.0-60.0)
Patients categorised according to baseline oral corticosteroid dose	
Patients taking 5 mg/day	193 (32%)
Patients taking >5 to ≤10 mg/day	258 (43%)
Patients taking >10 mg/day	147 (25%)
Duration of chronic oral corticosteroid use (n=574)	
Patients taking oral corticosteroid <1 year	134 (23%)
Patients taking oral corticosteroid ≥1 year	440 (77%)
Peripheral blood eosinophil count, cells per μL	230 (IQR 150-380)
Patients categorised according to peripheral blood eosinophil count (n=591)	
Patients with <150 cells per μL	123 (21%)
Patients with ≥150 to <300 cells per μL	258 (44%)
Patients with ≥300 cells per μL	210 (36%)

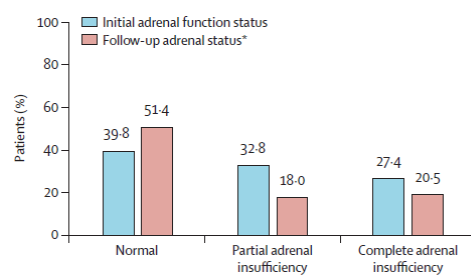
	n/N or median (range)	Percentage (95% CI)*
Patients eliminating oral corticosteroids	376/598	62.88% (58.86 to 66.76)
Patients eliminating oral corticosteroids or achieving a daily dosage ≤5 mg if the reason for no further reduction was adrenal insufficiency	490/598	81.94% (78.62 to 84.94)
Patients eliminating oral corticosteroids or achieving a daily dosage ≤5 mg regardless of the reason for stopping the reduction	547/598	91.47% (88.94 to 93.58)
Patients achieving oral corticosteroid dosage reductions		
>0%	525/598	87.79% (84.90 to 90.31)
≥50%	489/598	81.77% (78.44 to 84.79)
≥75%	412/598	68.90% (65.02 to 72.59)
≥90%	383/598	64.05% (60.06 to 67.90)
Oral corticosteroid reduction (%)	100% (-100 to 100)	..

All endpoints were sustained over at least 4 weeks without worsening of asthma. * Confidence intervals calculated with Clopper-Pearson exact method.

Table 2: Oral corticosteroid reduction endpoints

Fonctions surrénaliennes

60% insuffisance surrénalienne à l'évaluation initiale mais une tendance à la régression avec le temps



Profil de sécurité : 59% ont eu un effet indésirable, 10% un effet indésirable sévère, et 2% ont dû arrêter le traitement

Discussion

Décroissance des CSO

- o Réduction CSO est possible grâce à cette biothérapie pour une majorité de patients
- o Et ceci indépendamment du taux de PNE, de la dose initiale et de la durée exposition
- o Tendance à une régression plus difficile si CSO hautes et si anciennes à l'état initiale mais résultat non significatif
- o Un taux exacerbation observé faible malgré un protocole rapide de décroissance

Risque :

Observation de près de 60% d'insuffisance surrénalienne initiale : intérêt d'un suivi et d'une évaluation objective

Contrôle

Protocole de prise en charge semble être associé à un bon contrôle de l'asthme (exacerbation, questionnaire)

- Absence de groupe témoin : conclusion indépendante difficile entre le protocole et BENRA
- Etude descriptive, en ouvert : faible niveau de preuve
- Expérimenté sur une population de patients mal contrôlé sous CSO

Le protocole est-il généralisable à la pratique courante ?

Résultats de la phase de maintenance :

Lors de la **phase de maintien de PONENTE**, les patients ont poursuivi leur traitement avec benralizumab sur une période d'environ 6 mois sans CSO ou en maintenant la dose de CSO atteinte à la fin de la phase de réduction.

- **97%** des patients traités par benralizumab ont **maintenu leur dose de corticostéroïdes la plus faible** tout au long de la phase de maintien
- Parmi les patients qui présentaient une insuffisance surrénalienne à la fin de la phase de réduction, **32%** ont pu récupérer une **fonction surrénalienne normale** à la fin de la phase de maintien.
- **Le profil de tolérance était concordant** avec les données précédemment obtenues dans les essais cliniques déjà conduits.

Postes à pourvoir

Toutes nos annonces sont disponibles sur notre [nouveau SITE](#) !!!!
Suivez également notre bot twitter [@AJPO2_Annonces](#) qui poste automatiquement les dernières annonces !



IVI Medical
VIVRE À DOMICILE

VitalAire
VIA MUTUALITÉ



elivio
Le nouveau nom d'IP Santé et d'AMS

MACSF

Oxyvie
A vos côtés

ELSAN
Notre Santé autrement

**GROUP
PASTEUR
MUTUALITÉ**