





Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) Syndrome de Churg-Strauss

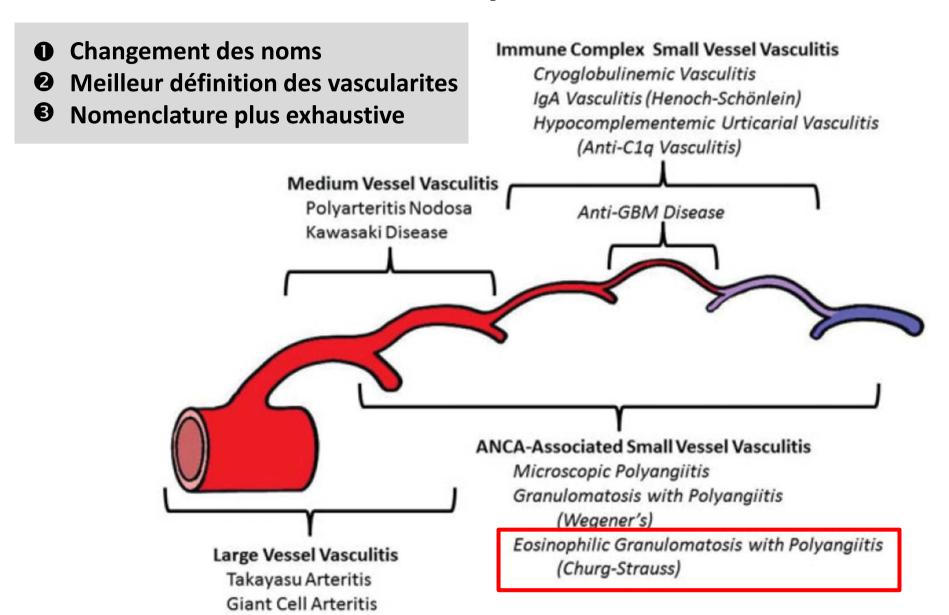
Benjamin Terrier

Centre de Référence pour les Maladies AutoImmunes Systémiques Rares Equipe "Neutrophiles et Vascularites", INSERM U1016 Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

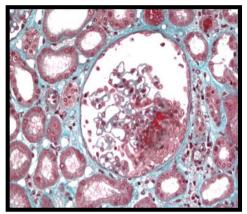
Paris, France



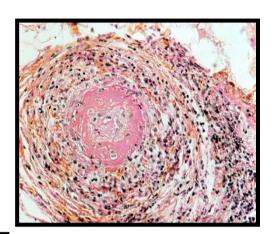
Nomenclature de Chapel Hill 2012

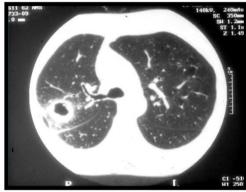


Vascularites ANCA-positives



Nécrose de la paroi vasculaire et inflammation péri-vasculaire Maladie systémique avec atteinte rénale et pulmonaire







Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

Décrite par Churg et Strauss en 1951

Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre, riche en éosinophiles





Associée avec :

- Asthme
- Eosinophilie >1500/mm³ ou >10%
- Manifestations extra-pulmonaires
 - Neuropathie périphérique
 - Cardiomyopathie
 - Glomérulonéphrite

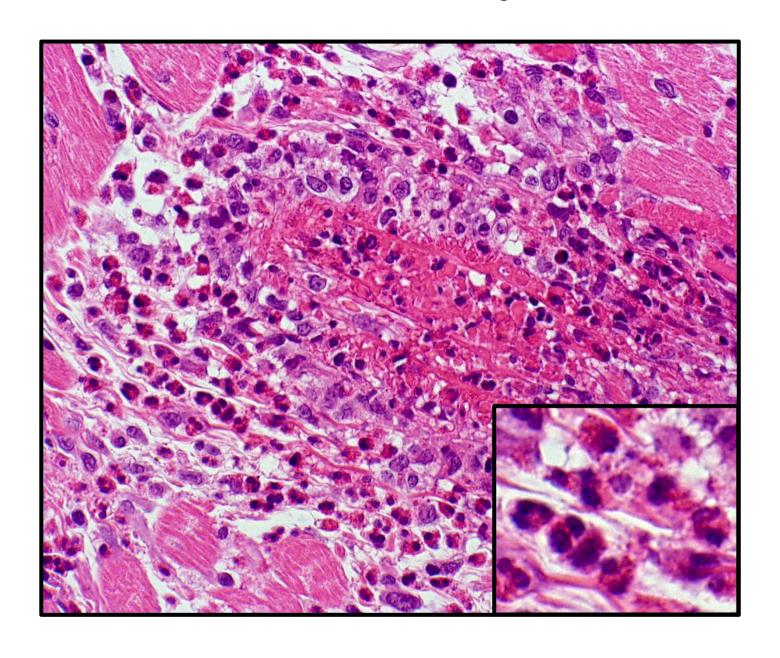
Jennette, Arthritis Rheum, 2013 Masi, Arthritis Rheum, 1990 Churg et Strauss, Am J Pathol, 1951

Critères de l'ACR 1990

This definition includes the presence of at least 4 of the following:

- Eosinophil count >10% of peripheral blood leukocytes on more than one occasion off prednisone therapy (historical)
- Asthma
- Neuropathy (mono or poly)
- Pulmonary infiltrates
- Paranasal sinus abnormality
- Extravascular eosinophils

Vascularite riche en éosinophiles



Critères de l'essai MIRRA/Mépolizumab

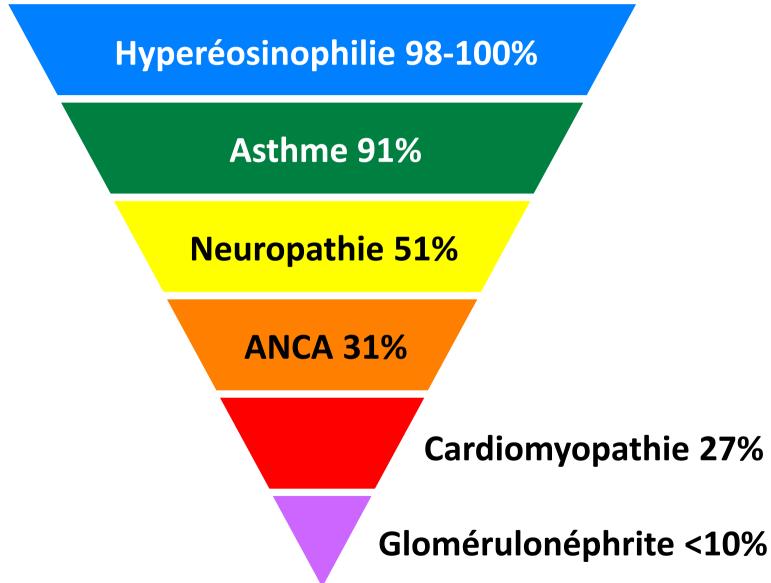
Diagnostic de GEPA reposant sur la présence actuel ou passée d'un asthme <u>ET</u> d'une hyperéosinophilie (>1,0x10⁹/L et/ou >10%), <u>PLUS AU MOINS</u> 2 des critères suivants:

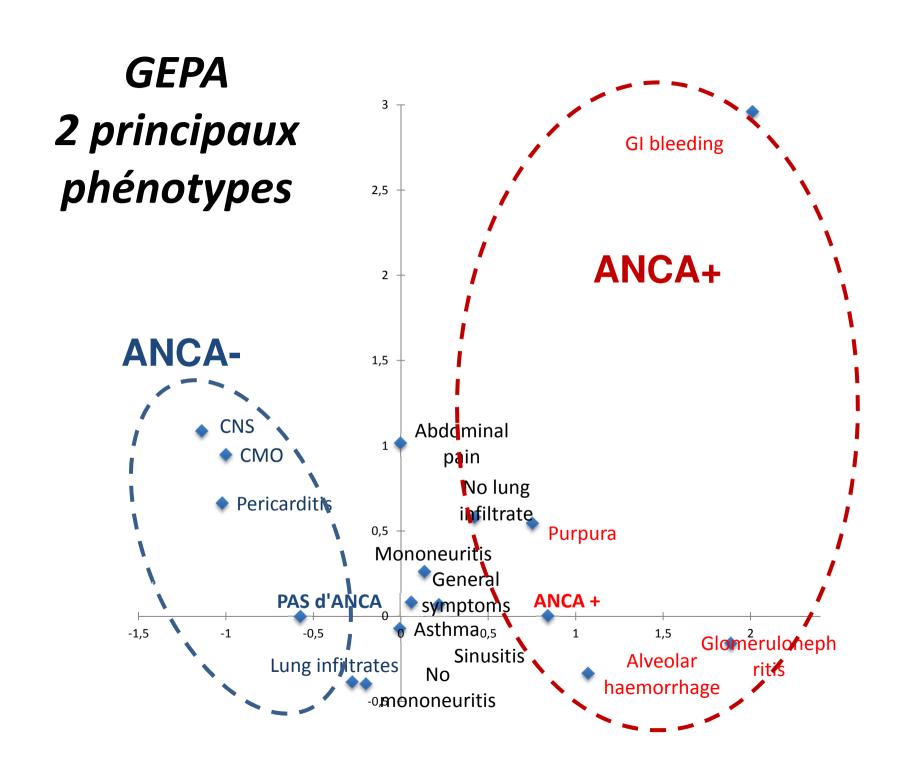
- Présence sur une biopsie d'une vascularite à éosinophiles, d'un infiltrat péri-vasculaire éosinophilique, ou d'une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles
- Neuropathie périphérique (mononeuropathie, polyneuropathie)
- Infiltrats pulmonaires non fixés
- Anomalies rhino-sinusiennes
- Cardiomyopathie (ETT ou IRM)
- Glomerulonéphrite
- Hémorragie alvéolaire (LBA ou TDM)
- Purpura vasculaire
- ANCA positif (MPO ou PR3)

Concept d'asthme hyperéosinophilque avec manifestations systémiques

Hyper Eosinophilic Asthma (Blood eosinophils ≥ 1.5 G/L and/or ≥ 10% of leukocytes) Current nomenclature: Eosinophilic Granulomatosis with PolyAngiitis (EGPA) Proposed nomenclature: Hyper Eosinophilic Asthma with (any) Systemic Manifestations Proposed nomenclature: Eosinophilic Proposed nomenclature: Hypereosinophilic **Granulomatosis with PolyAngiitis** Asthma with Systemic Manifestations (EGPA) (HASM) Definite vasculitis features O Any systemic manifestation other than definite O Biopsy-proven necrotizing necrotizing vasculitis polyangiitis or surrogate of vasculitis or of any organ O Biopsy-proven necrotizing glomerulonephritis or mononeuritis AND O Absence of ANCA crescentic glomerulonephritis O Alveolar hemorrhage O Palpable purpura O Myocardial infarction due to proven coronaritis Definite surrogates of vasculitis O Haematuria associated with red casts or > 10% dysmorphic erythrocytes OR haematuria and 2+ proteinuria on urinalysis O Leukocytoclasic capillaritis and/or eosinophilic infiltration of the arterial wall at biopsy Mononeuritis or mononeuritis multiplex ANCA and any systemic manifestation

Manifestations initiales de la GEPA





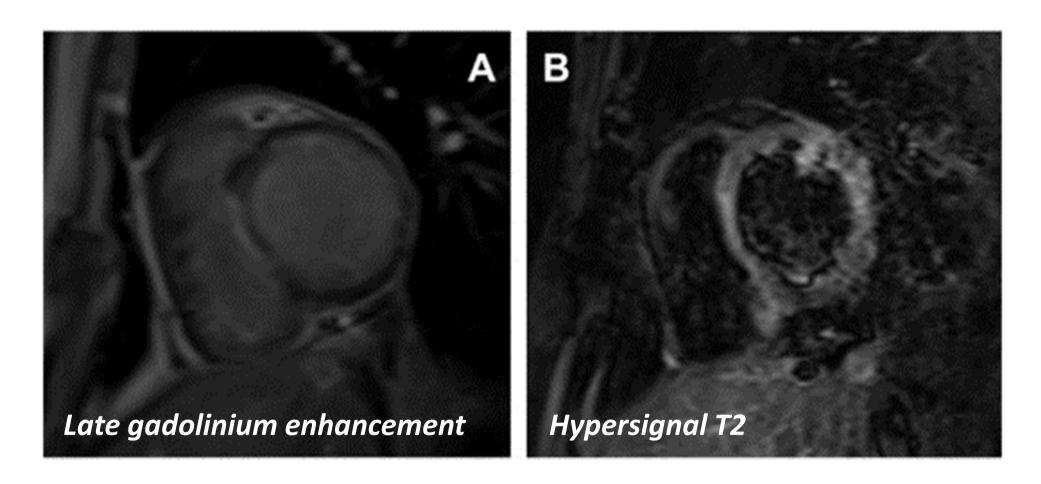
Manifestations initiales de la GEPA

Manifestations cliniques	ANCA +	ANCA –	P
Asthme	92.5	90.6	0.57
Neuropathie périphérique	63.2	46.9	0.04
ORL	60.4	43.3	0.01
Cutanée	46.2	37.2	0.11
Infiltrats pulmonaires	40.6	37.9	0.63

Manifestations initiales de la GEPA

Manifestations cliniques	ANCA +	ANCA –	P
Cardiaque	17.9	31.1	0.01
Gastro-intestinale	22.6	23.5	0.86
Rénale Protéinurie >0.4 g/24h Hématurie Créatinine >140 µmol/L	27.4 22.6 22.6 6.3	19.5 9 7.6 3.4	0.10 < 0.01 < 0.01 0.31

Cardiomyopathie spécifique



Formes ANCA négatives +++

Evolution selon les ANCA et le taux d'éosinophiles

Suivi	Tous	ANCA+	ANCA-	P
Décès (%)	11.8	5.7	14.1	0.02
Rechute (%)	25.3	35.9	21.3	<0.01

Facteurs prédictifs de rechute	HR	95% CI
Taux d'éosinophiles	0.99	0.99-0.99
ANCA+	1.84	1.19-2.82

Traitement de la GEPA en 2017

FFS≥1

FFS=0

INDUCTION

Corticoïdes 1 mg/kg/j ± Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg) + CYC x 6-9 (600-700 mg/m²)

Corticoïdes 1 mg/kg/j

ENTRETIEN

Corticoïdes + AZA (2-3 mg/kg/j) ou MTX (20-25 mg/sem) (durée totale 18-24 mois)

Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)

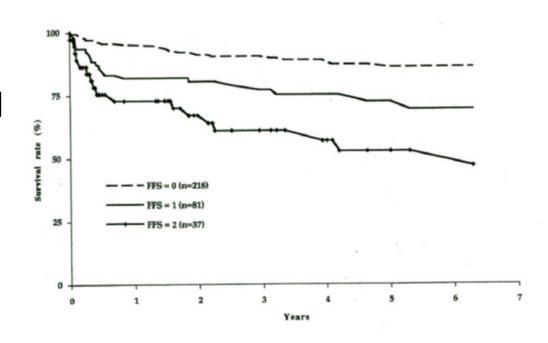


Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome

Guillevin L et al, Medicine, 1996;75:17-28

Facteurs aggravant la survie globale

Protéinurie >1 g/j
Créatinine >140 µmol/l
Atteinte digestive
Atteinte cardiaque
Atteinte SNC



Guillevin, Medicine, 1996

Evolution avec ce schéma peu spécifique

Evolution habituelle

Rémission initiale dans 90% Rechute à la décroissance des CTC dans 40% Rémission à long-terme dans 30%

Séquelles +++

Asthme chronique	83%
Neuropathie périphérique	45%
Obstruction nasale	35%
Ostéoporose	30%

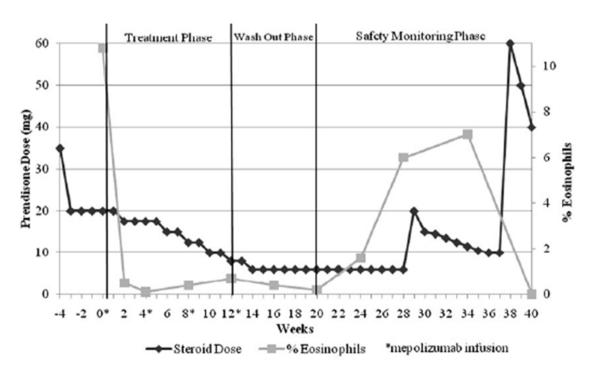
82% des patients toujours sous CTC après un suivi moyen de 92 mois

Samson, J Autoimmun, 2013



Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome

Kim S et al, J Allergy Clin Immunol, 2010;125:1336-43



- 7 patients avec CTC>10 mg/j
- 4 injections de Mepo
- Bonne tolérance
- Baisse des PNE à S16 (3400 à 400/mm³)
- Baisse des CTC à S16 (18,8 à 6,7 mg/j)
- Rechutes à l'arrêt



Targeting Interleukin-5 in Refractory and Relapsing Churg-Strauss Syndrome

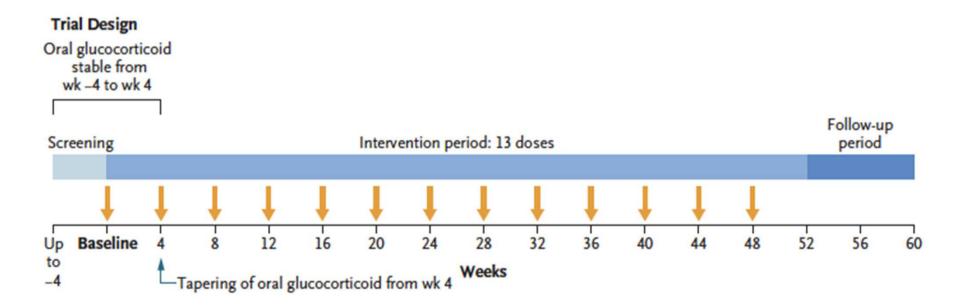
Moosig F et al, Ann Intern Med, 2011;155:341-3

- 10 patients avec maladie réfractaire (n=3) et rechuteuse (n=7)
- BVAS > 3 malgré CTC >12,5 mg/j + IS
- 9 injections de Mepolizumab mensuelles, puis swith pour Methotrexate
- Rémission BVAS=0 et CTC ≤7,5 mg/j chez 8/10 patients
- Baisse des PNE et des CTC
- Rechutes à l'arrêt



Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Wechsler M et al, N Engl J Med, 2017;376:1921-32

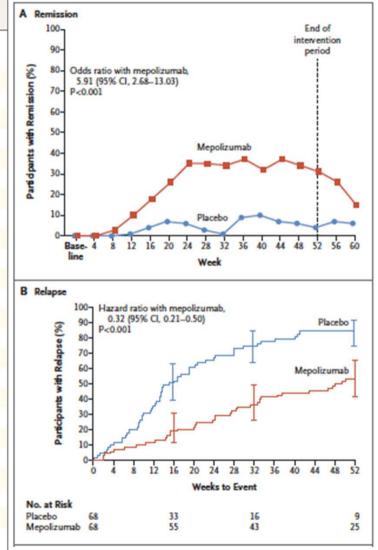


Essai multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé contre placebo 136 patients randomisés

Essai Mépolizumab/GEPA

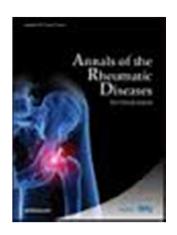
Table 1. Demographic Characteristics and Diagnostic and Baseline Characteristics of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Mepolizumab (N = 68)	Placebo (N=68)
Age — yr	49±12	48±14
Male sex — no. (%)	26 (38)	30 (44)
ANCA-positive status — no. (%)†	7 (10)	6 (9)
Absolute eosinophil count per cubic millimeter:	177±1.29	172±1.35
BVAS >0 — no. (%)§	37 (54)	48 (71)
Prednisolone or prednisone dose — mg/day		
Median	12.0	11.0
Range	7.5-40.0	7.5–50.0
Immunosuppressive therapy at baseline — no. (%)	41 (60)	31 (46)
EGPA diagnostic disease characteristics — no. (%)		
Asthma with eosinophilia	68 (100)	68 (100)
Biopsy evidence¶	25 (37)	31 (46)
Neuropathy	32 (47)	24 (35)
Nonfixed pulmonary infiltrates	50 (74)	48 (71)
Sinonasal abnormality	64 (94)	64 (94)
Cardiomyopathy**	13 (19)	7 (10)
Glomerulonephritis	1 (1)	0
Alveolar hemorrhage	3 (4)	1 (1)
Palpable purpura	9 (13)	8 (12)
ANCA-positive status	13 (19)	13 (19)
Relapsing disease — no. (%)	51 (75)	49 (72)
Refractory disease — no. (%)	34 (50)	40 (59)
Duration since diagnosis of EGPA — yr	5.2±4.4	5.9±4.9
Immunosuppressive therapy since diagnosis — no. (%)	56 (82)	49 (72)



Essai Mépolizumab/GEPA

Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*				
End Point	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of particip	oants (%)		
Primary end points				
Accrued weeks of remission over 52-wk period			5.91 (2.68-13.03)	< 0.001
0 wk	32 (47)	55 (81)		
>0 to <12 wk	8 (12)	8 (12)		
12 to <24 wk	9 (13)	3 (4)		
24 to <36 wk	10 (15)	0		
≥36 wk	9 (13)	2 (3)		
Remission at wk 36 and wk 48	22 (32)	2 (3)	16.74 (3.61-77.56)	< 0.001
Other end points				
Remission within the first 24 wk that was sus- tained until wk 52	13 (19)	1 (1)	19.65 (2.30–167.93)	0.007
First EGPA relapse	38 (56)	56 (82)	0.32 (0.21–0.50)	<0.001



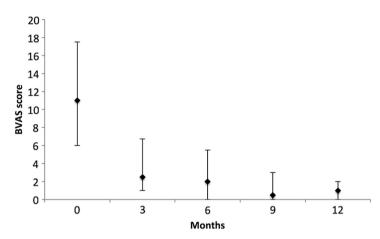
Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)

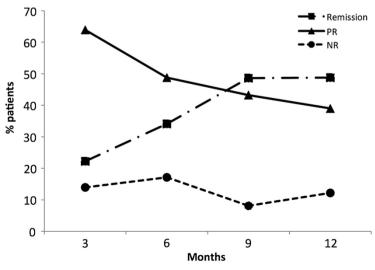
Mohammad AJ, Ann Rheum Dis, 2014

41 patients
18 patients ANCA+
23 patients ANCA2 lignes d'IS avant RTX

Réponse à 12 mois : Rémission 49% Réponse partielle 39% Non réponse 12%

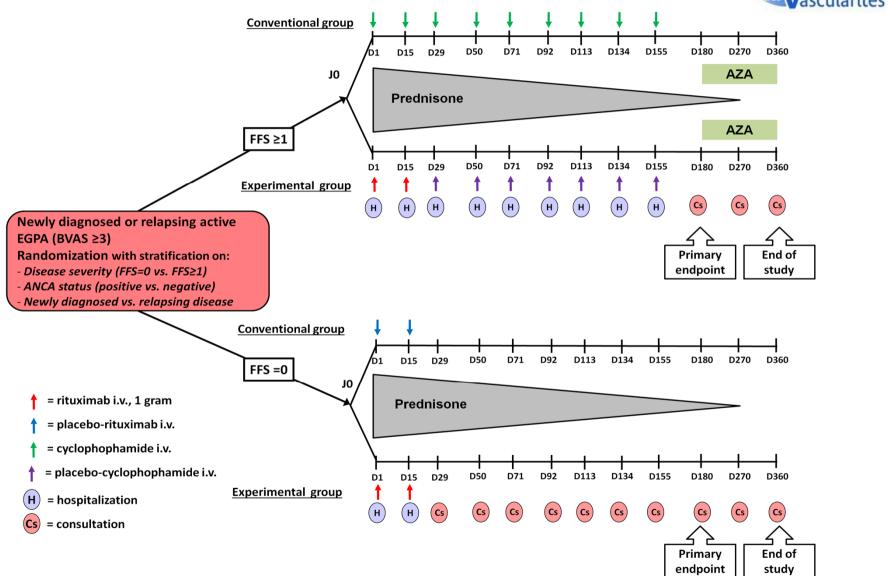
Rémission ANCA+ > ANCAà M12 (80% versus 38%)



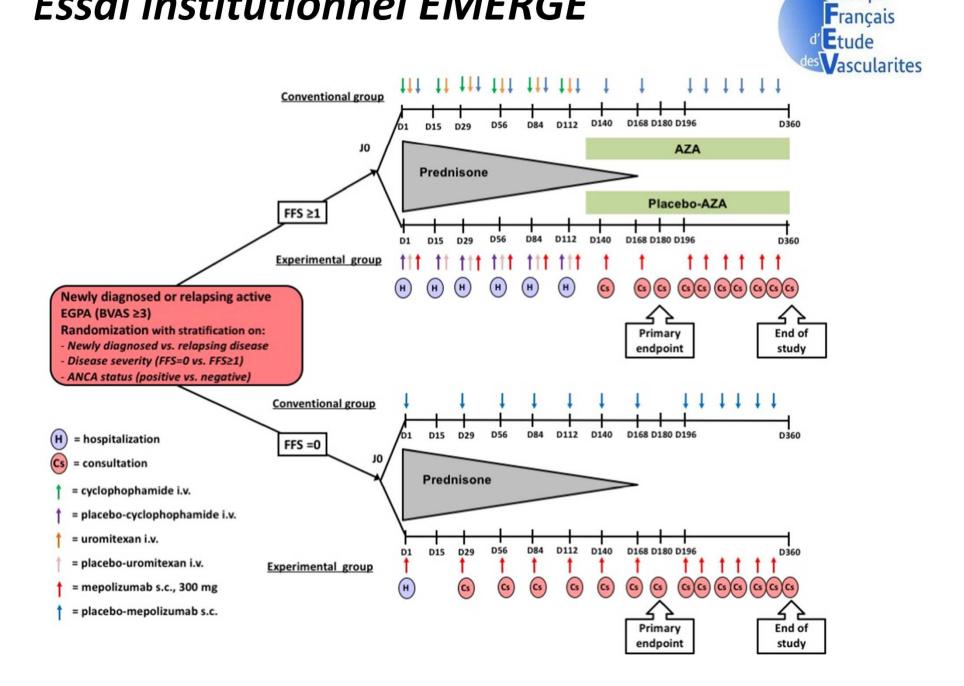


Essai institutionnel REOVAS



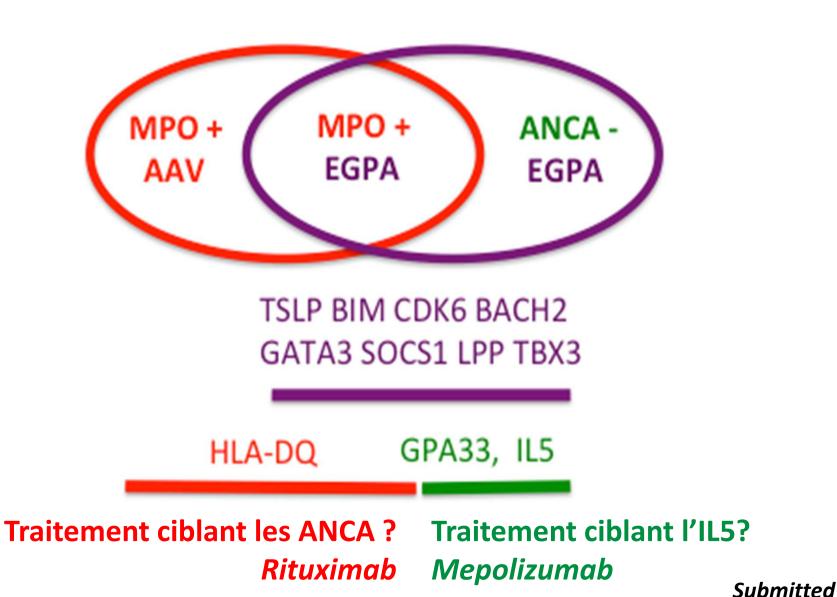


Essai institutionnel EMERGE



Groupe

L'approche de demain?



Messages clés

- Asthme hyperEo avec vascularite (GEPA) ≠ asthme hyperEo avec manifestations systémiques non-vascularitiques
- 2. GEPA associées au maintien sous traitement et aux séquelles +++
- 3. Pronostic à long-terme conditionné par l'atteinte cardiaque et la toxicité des traitements (corticoïdes +++)
- 4. Unmet therapeutic needs +++
- 5. Emergence des thérapies ciblées



CENTRE DE REFERENCE GROUPE I MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES Vascularites, Sclerodermies Systemiques, Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

www.maladiesautoimmunes-cochin.org



