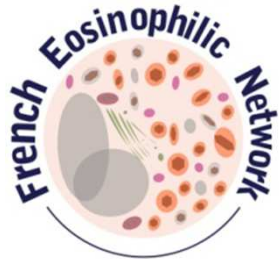


# TRAITEMENT ANTI-EOSINOPHILES



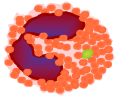
Jean Emmanuel KAHN

Médecine Interne, Hôpital Foch

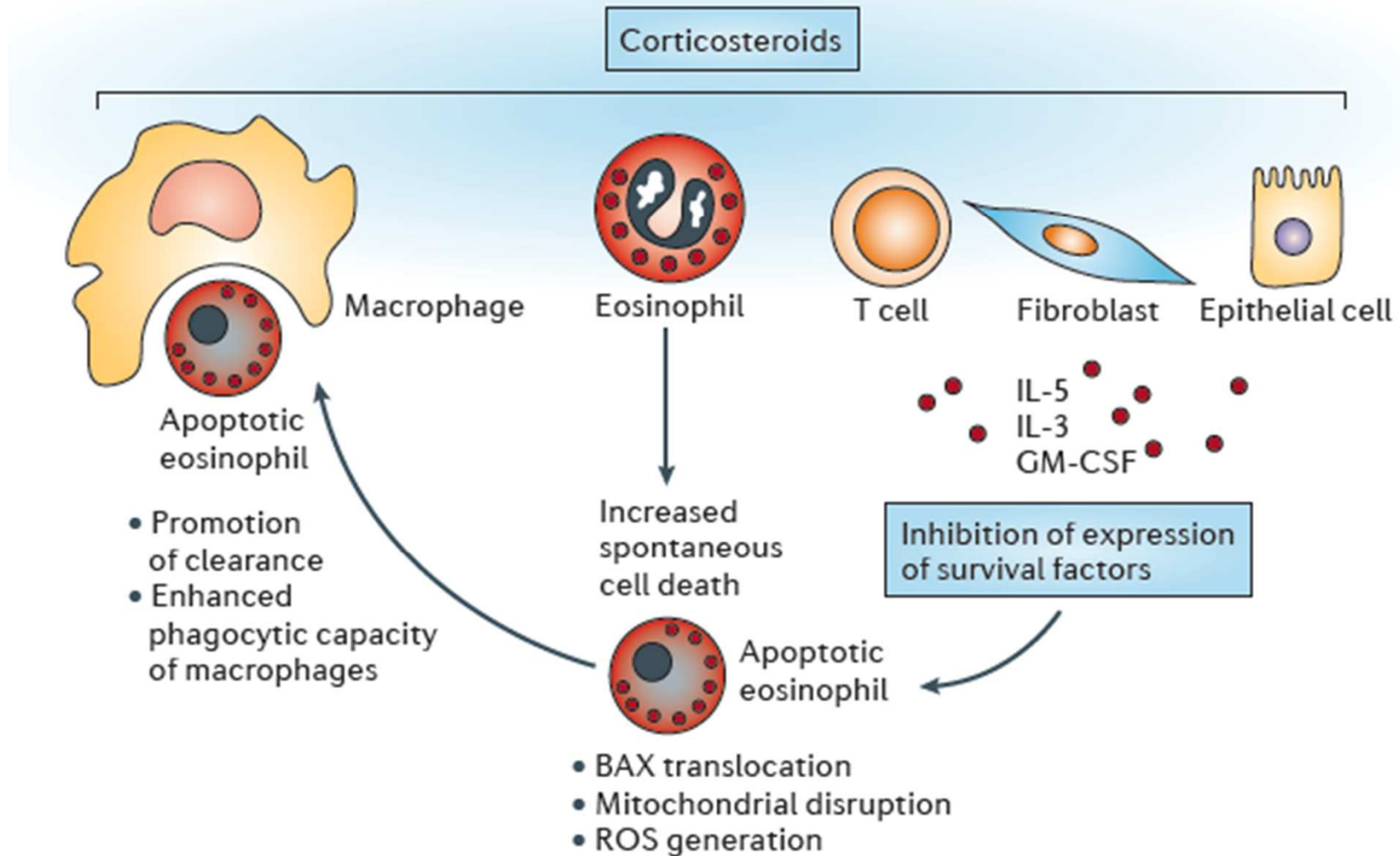
Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, France

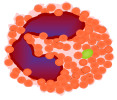
Réseau Eosinophile, Institut d'Immunologie, CHRU de Lille



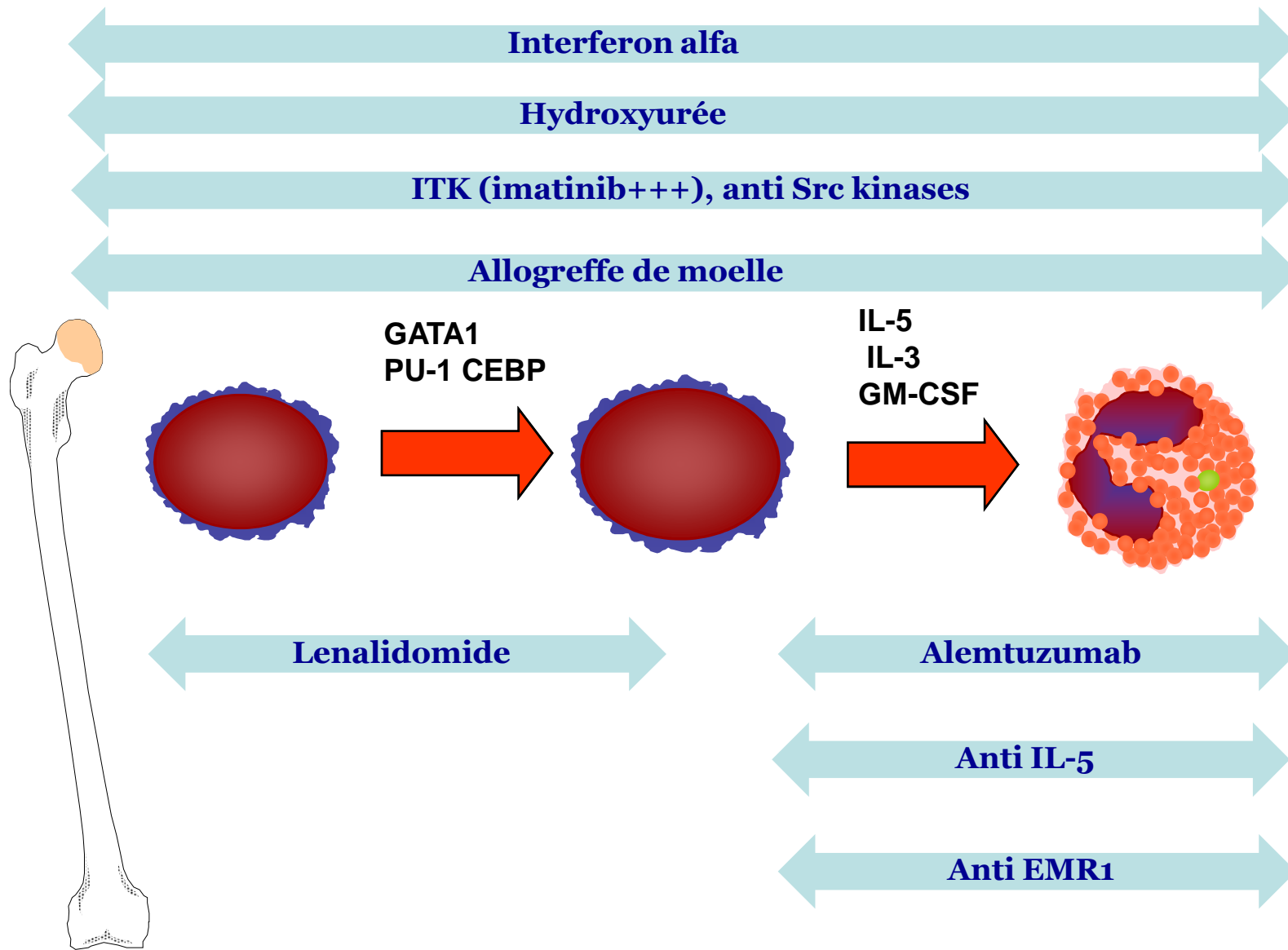


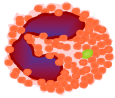
# CORTICOIDES ET EOSINOPHILES



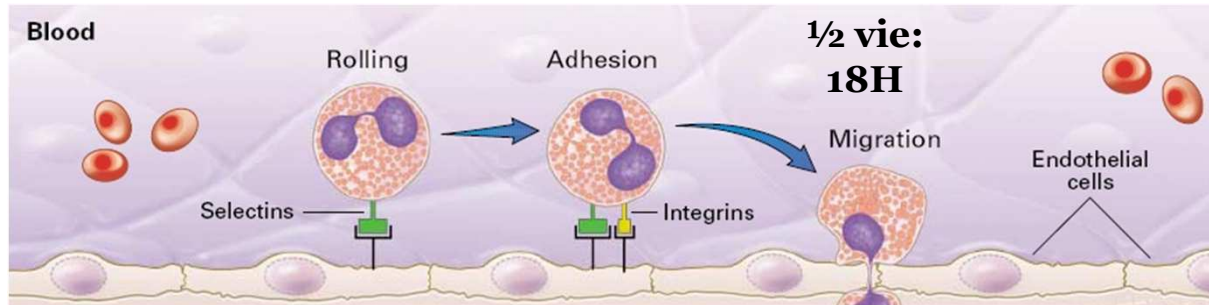


# LES TRAITEMENTS « MYELOTOTOXIQUES »



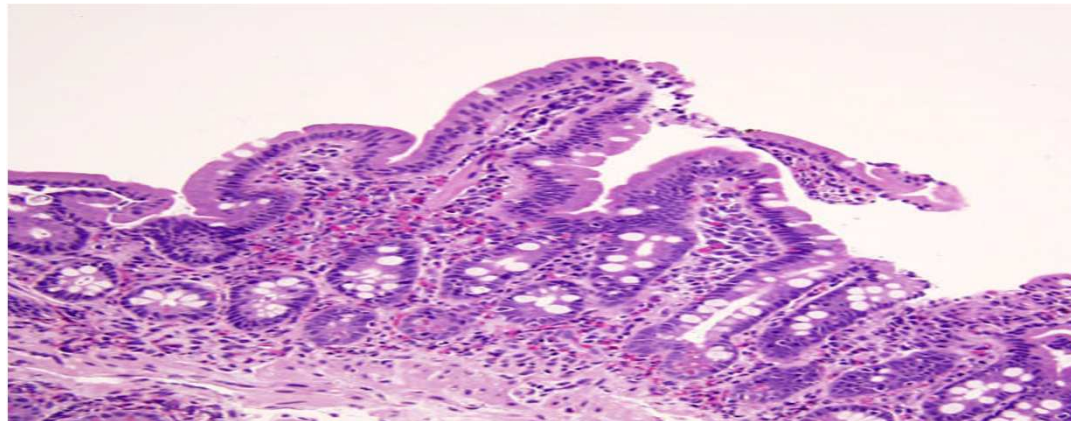


# LES TRAITEMENTS ANTI « HOMING » TISSULAIRE - ACTIVATION



## CHIMIOTACTISME

PNE	
Eotaxine (CCL11)	CCR3
LCT, IL-5, complément, PGD2	CRTH2

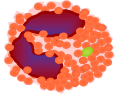


## MIGRATION TISSULAIRE

PNE	ENDOTHELIUM
Intégrine $\beta$ 1-VLA4	VCAM-1
Intégrine $\beta$ 2- CD11 <sub>a,b,c</sub> +CD18	ICAM-1
Intégrine $\alpha$ 4 $\beta$ 7	MadCAM (intestin)

## ACTIVATION ET SURVIE TISSULAIRE

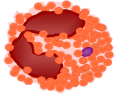
PNE	
Siglec 8	
CRTH2	PG
IL-5 Recepteur	IL-5



## *LES TRAITEMENTS ANTI EOSINOPHILES INDIRECTS*

---

- ✓ Ciclosporine
- ✓ Methotrexate
- ✓ Anti IL13-IL4
- ✓ Anti TSLP
- ✓ Anti IgE omalizumab

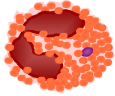


## *QUI TRAITER ?*

---

- 1 - Les syndromes myéloprolifératifs
- 2 - Les patients symptomatiques

**ON NE TRAITE PAS UNE NFS**



## QUI TRAITER ?

---

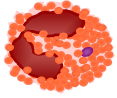
### **Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations**

---

Yun-Yun K. Chen, BS,<sup>a</sup> Paneez Khoury, MD,<sup>a</sup> JeanAnne M. Ware, MSN, CRNP,<sup>a</sup> Nicole C. Holland-Thomas, MSN,<sup>b</sup> Jennifer L. Stoddard, BS,<sup>c</sup> Shakuntala Gurprasad, BS,<sup>c</sup> Amy J. Waldner, BA,<sup>a</sup> and Amy D. Klion, MD<sup>a</sup> *Frederick and Bethesda, Md*

JACI 2015

**Clinical implications: A subset of patients who present with unexplained marked eosinophilia (AEC > 1500/ $\mu$ L) and no clinical manifestations attributable to eosinophilia appear to have a benign prognosis and can be followed closely without therapy.**

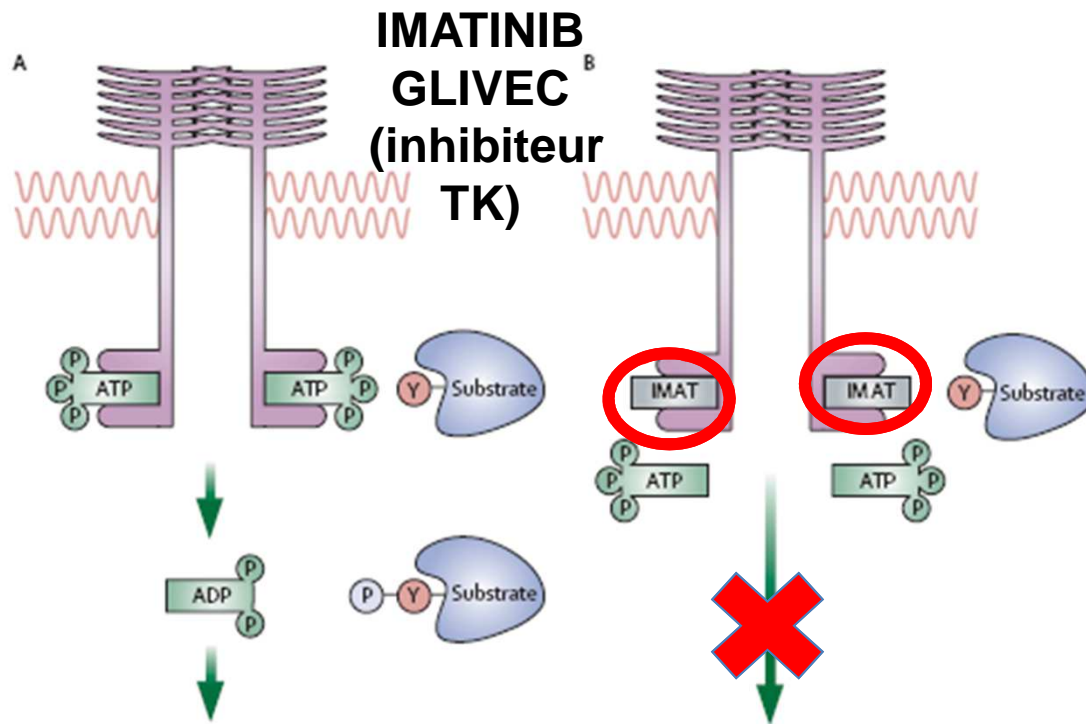
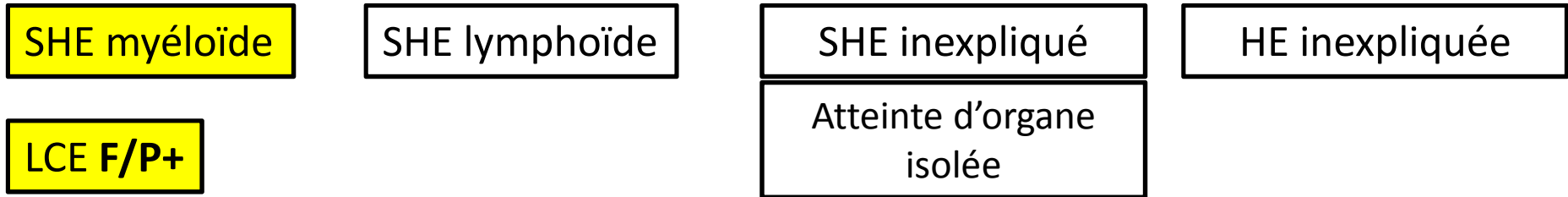


## QUEL OBJECTIFS

---

- LCE F/P+: obtention d'une rémission hématologique et moléculaire toujours associée à la rémission clinique
- SHE-L et SHE-I: remission clinique sans aggravation atteinte cardiaque. L'objectif n'est PAS la rémission hématologique





SHE myéloïde

SHE lymphoïde

SHE inexpliqué

HE inexpliquée

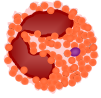
LCE F/P-

Atteinte d'organe  
isolée

Traitement non codifié

**imatinib 100-400 mg/j, NFS /15j-30j**

Echec: Hydrea  
+/- IFN  $\alpha$   
Autres ITK  
Alemtuzumab  
Revlimid  
Allogreffe de moelle



## *INTERET DE L'IMATINIB DANS LES SHE F/P-*

---

- Etude rétrospective
- 19 patients SHE F/P-
- Suivi médian 10 mois (10j a 42 mois)
- Traitement par imatinib (DM 184 mg/j)
  
- Critères de réponse: RHC/RHP



## FACTORS OF HEMATOLOGICAL RESPONSE TO IMATINIB IN 19 F/P- HES-PATIENTS

	IM responder (n=8)	IM non responder (n=11)	P
<b>Cliniques</b>			
HM	38%	18%	NS
SM	50%	18%	NS
Sex M/F	7/1	5/6	<0,05
Cytopénie	0%	9%	
Anomalie LT	38%	60%*	NS
VitB12 (ng/ml)	1*	0,46	<0,05
Tryptase (µg/L)	20,4**	10,7***	NS
IgE <sub>T</sub> (KUI/L)	53*	698	<0,05
HE <sub>max</sub> (eo/mm <sup>3</sup> )	5000*	10471*	NS
Corticoïde	63%	82%	
RHC/RHP	0%	78%	<0,05

LES CRITERES DE « SMP » SONT CORRELES A UNE REPONSE A L'IMATINIB



## INTERET DE L'IMATINIB DANS LES SHE F/P-

### RHC de 10 à 40 %

Référence	Nb RHC / Nb sujet IM+ F/P-
Cools et coll., 2003	3/5
Pardanani et coll., 2003	0/2
Musto et coll., 2004	0/1
La Starza et coll., 2005	2/5
Roche-Lestienne et coll., 2005	1/5
Pardanani et coll., 2004 et 2006	4/10
Müller et coll., 2006	1/1
Baccarani et coll., 2007	5/36
Metzgeroth et coll., 2008	6/15
Jain et coll., 2008	0/11
Butterfield et coll., 2009	1/1
Helbig et coll., 2009	1/11
Ogbogu et coll., 2009	10/43
Total	34/146(23%)

Notre étude 6/19 (33%)

▪ Dose moyenne 319 mg/j

**RHC 14% (1 mois)**

▪ Dose 400 mg/j

**RHC 40% (6 mois) ; 27% (12 mois)**

▪ Elévation jusque 800 mg/j pour RHC

### RESEAU EOSINOPHILE

Indépendant de la dose

Paramètres associés à une RHC/RHP

Non réponse CS

VitB12 ↗

IgE normale

Sexe Masculin

### Mécanismes de réponse des SHE F/P- ?

▪ Autres Tyrosines Kinases impliquées

SHE myéloïde

SHE lymphoïde

SHE inexplicé

HE inexplicée

Atteinte d'organe  
isolée

**Corticoïdes topiques**

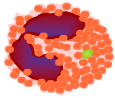
**Corticothérapie: 0,4 à 1 mg/kg**

**Epargne (non codifié):**

**IFN  $\alpha$  Faibles doses**

**Ciclosporine**

**Hydrea**



# SHE: ASPECTS THERAPEUTIQUES ... au 20<sup>ème</sup> siècle

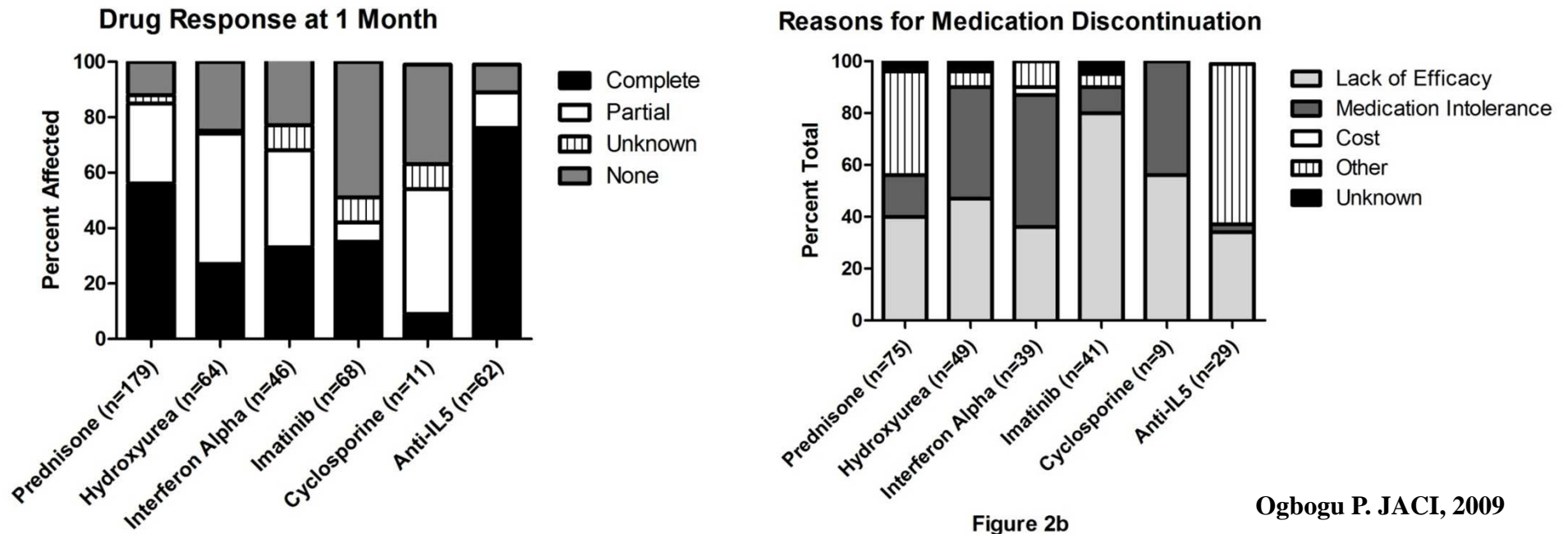


Figure 2a

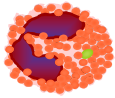
Figure 2b

Ogbogu P. JACI, 2009

**PREDNIDONE**  
 Inhibition Th2  
 Pro apoptotique  
 ↘Activation des PNE

**HYDROXYUREE**  
 Myélotoxique  
 Arrêt chez 75%

**INTERFERON α**  
 ↘ Myélopoïese + Inhibition Th2  
 Arrêt chez 85%

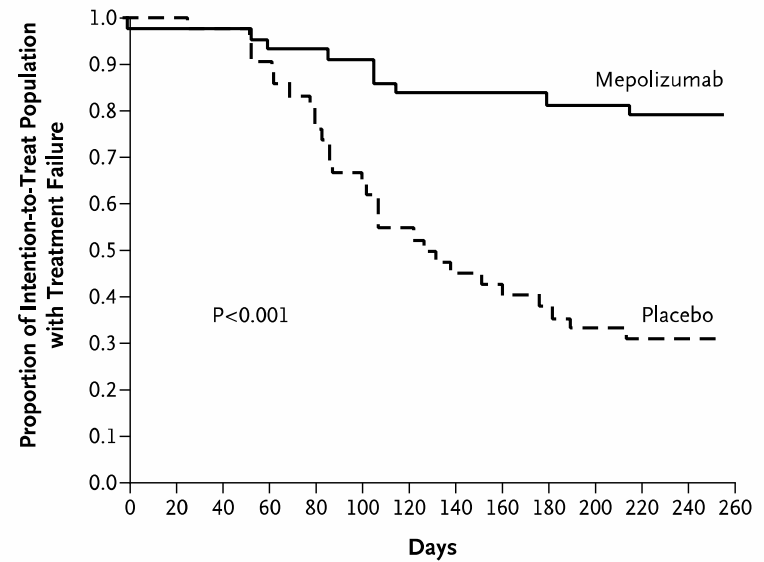
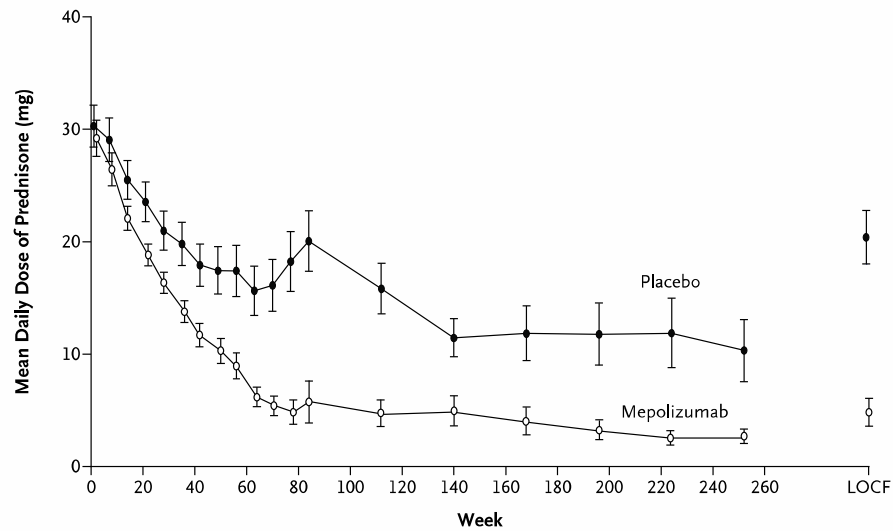
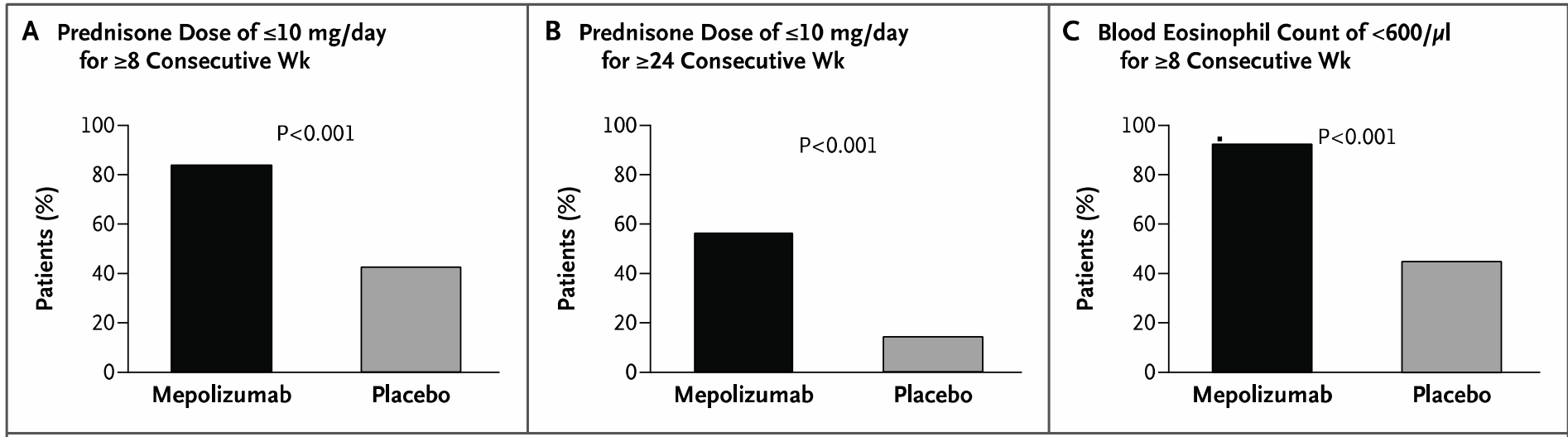


## MONOCLONAUX ANTI IL-5 ou antiIL5-R



- ✓ Reslizumab (IgG<sub>4</sub> $\kappa$ ) - Mepolizumab (IgG<sub>1</sub> $\kappa$ )
  - ✗ Bloque la liaison de l'IL-5 sur IL<sub>5</sub>-R $\alpha$
  - ✗ Rôle attendu: réduction de la production, accumulation et activation des éosinophiles dans le sang et les tissus cibles
- ✓ Benralizumab (anti IL<sub>5</sub>-R)

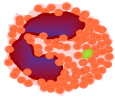




No. of Subjects	
Placebo	40 40 40 41 41 37 35 28 21 19 17 16 15
Mepolizumab	43 43 43 43 43 41 41 40 38 37 36 36 36

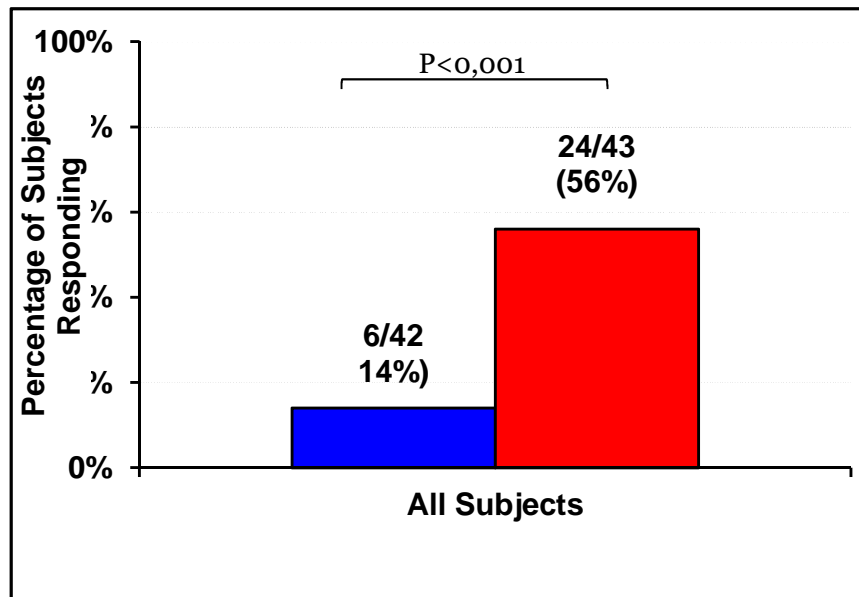
**MEPOLIZUMAB HAS A STEROID SPARING EFFECT IN F/P NEGATIVE HES**

Rothenberg NEJM 2008

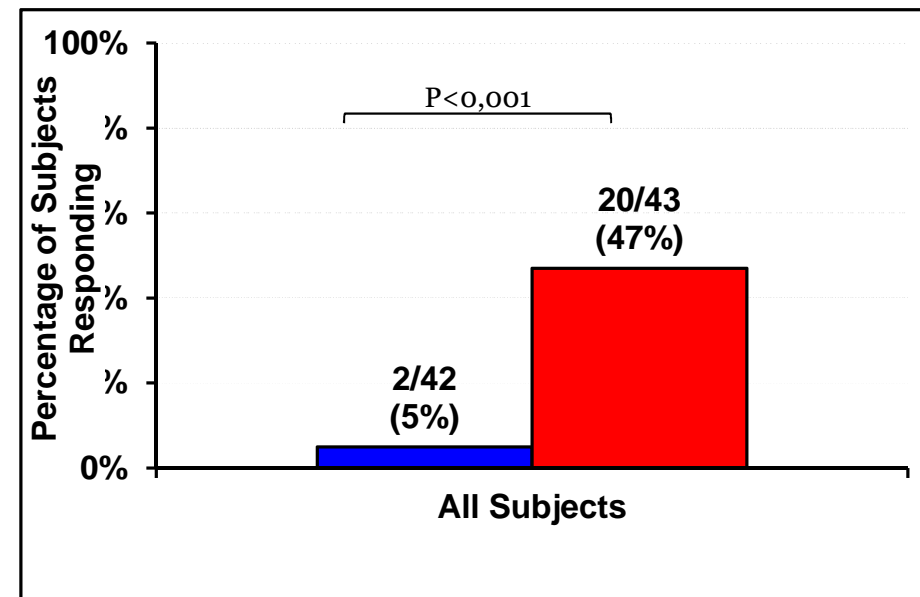


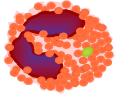
## CRITERES POST HOC

% patients avec prednisone  
≤10mg pendant ≥ 24 sem  
consécutives



% patients ayant arrêté les  
corticoïdes durant l'étude et  
ayant terminé l'étude sans  
corticoïdes





# **ANTI IL-5 et MALADIES HYPEREOSINOPHILIQUES** **(EOSINOPHILIC DISORDERS)**

---

## **Asthme éosinophilique**

Pneumopathies à éosinophiles

Gastro-entérite à éosinophiles

## **Œsophagite à éosinophiles**

Cystite à éosinophiles

## **Syndrome de Churg et Strauss**

Pustulose à éosinophiles d'Ofuji

Maladie de Kimura

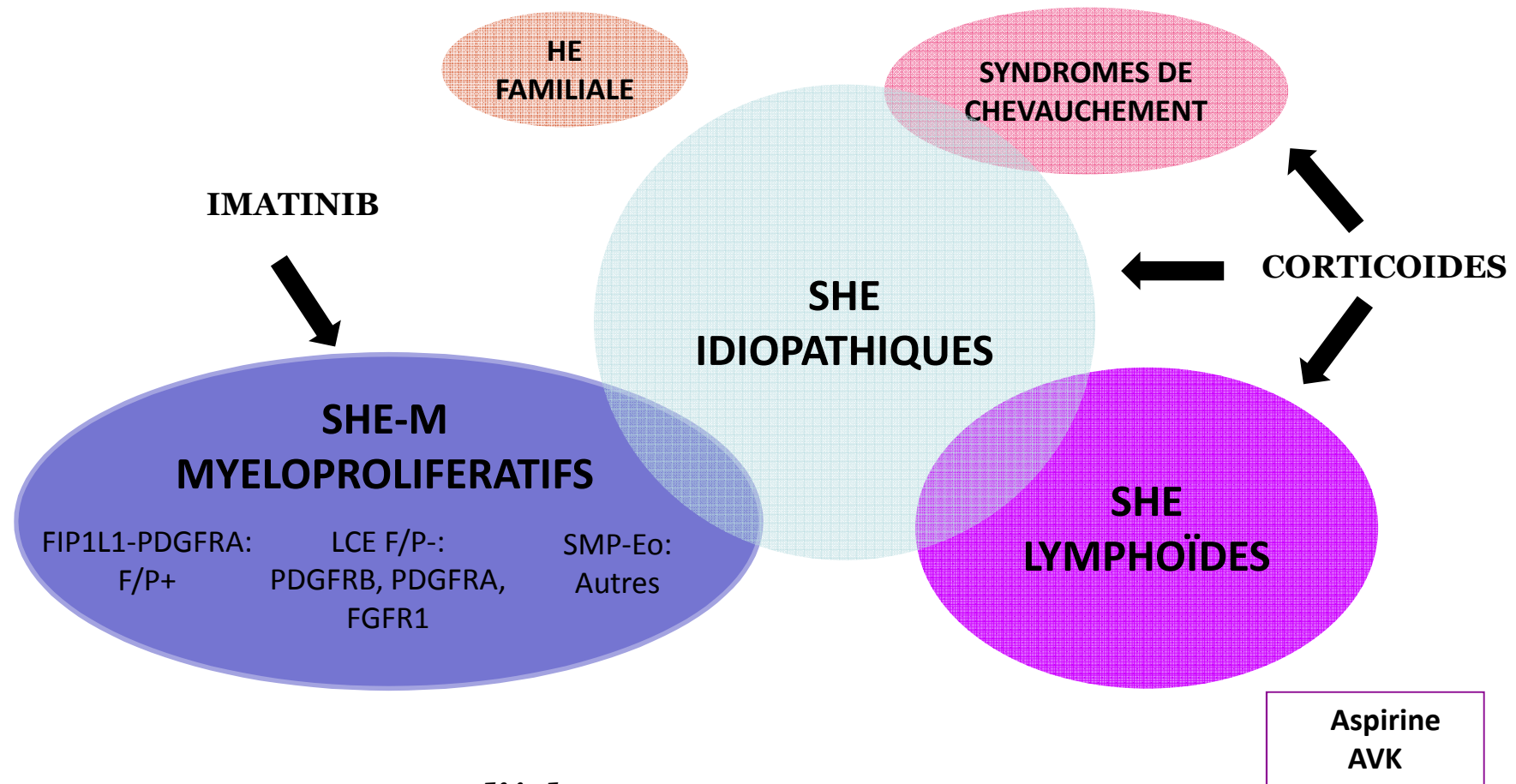
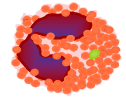
Hyperplasie angiolymphoïde avec hyperéosinophilie (HALE)

Cellulite de Wells

Cholangite, pancréatite à éosinophiles

## **Polypose naso sinusienne**

# LES SHE EN 2016: quels traitements?



## En cas d'échec

2- IFN $\alpha$ , Hydroxyurée, Mepolizumab, MTX, ciclosporine

3- Autres ITK, Alemtuzimab, 2CDA, reviiimid, fludarabine, Allogreffe de moelle



# TRAITEMENT DES SHE



SHE myéloïde

SHE lymphoïde

SHE inexpliqué

HE inexpliquée

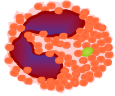
Atteinte d'organe  
isolée

**Abstention**

**Surveillance au long cours**

**ETT-ECG-tropo par an**

**IRM cardiaque**



## QUI TRAITER ?

---

### **Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations**

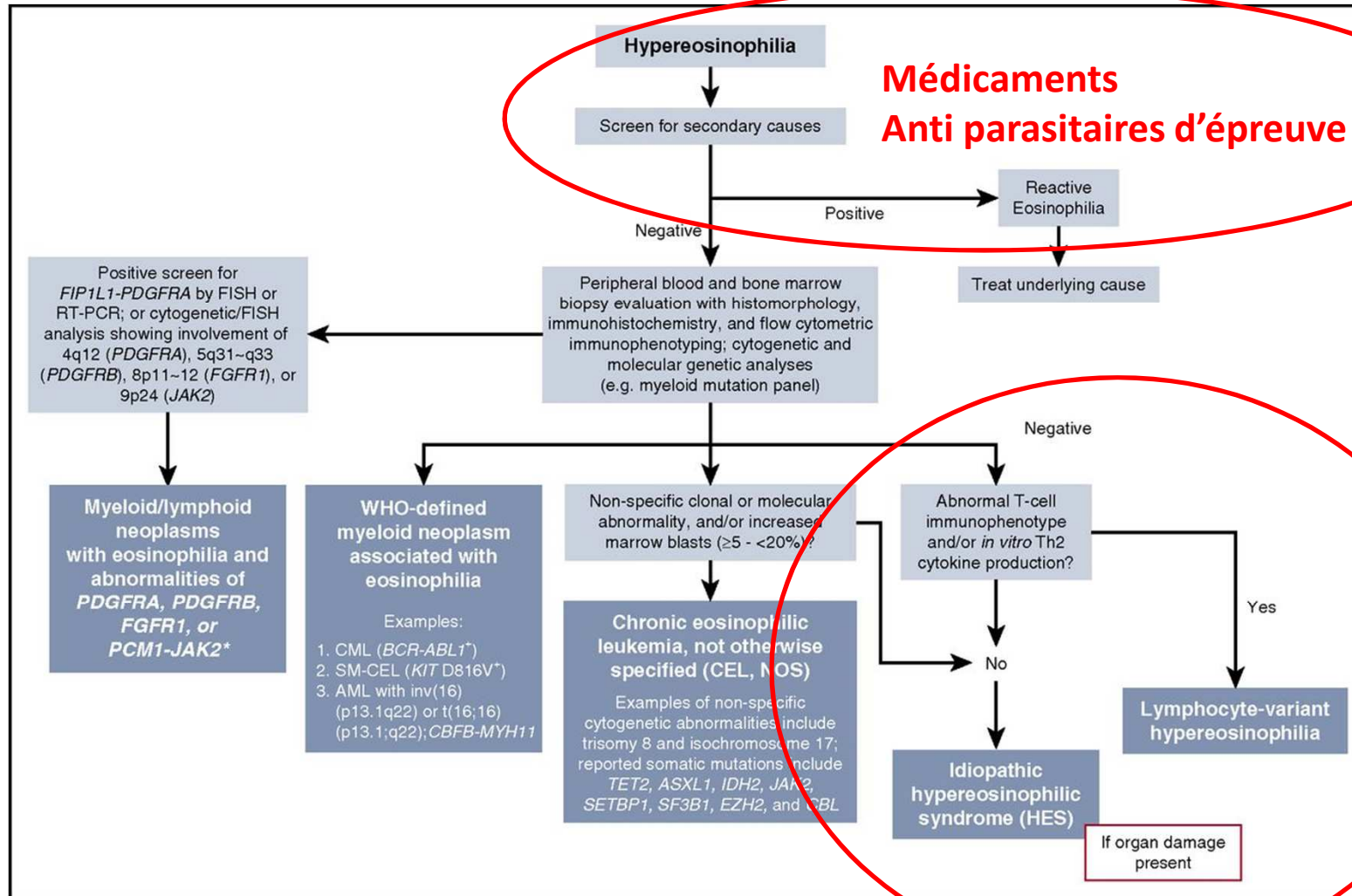
---

Yun-Yun K. Chen, BS,<sup>a</sup> Paneez Khoury, MD,<sup>a</sup> JeanAnne M. Ware, MSN, CRNP,<sup>a</sup> Nicole C. Holland-Thomas, MSN,<sup>b</sup>  
Jennifer L. Stoddard, BS,<sup>c</sup> Shakuntala Gurprasad, BS,<sup>c</sup> Amy J. Waldner, BA,<sup>a</sup> and Amy D. Klion, MD<sup>a</sup> *Frederick and  
Bethesda, Md*

JACI 2015

**Clinical implications: A subset of patients who present with unexplained marked eosinophilia (AEC > 1500/ $\mu$ L) and no clinical manifestations attributable to eosinophilia appear to have a benign prognosis and can be followed closely without therapy.**

# Diagnostic algorithm for HE incorporating 2016 WHO categories of eosinophilia-associated neoplasms.

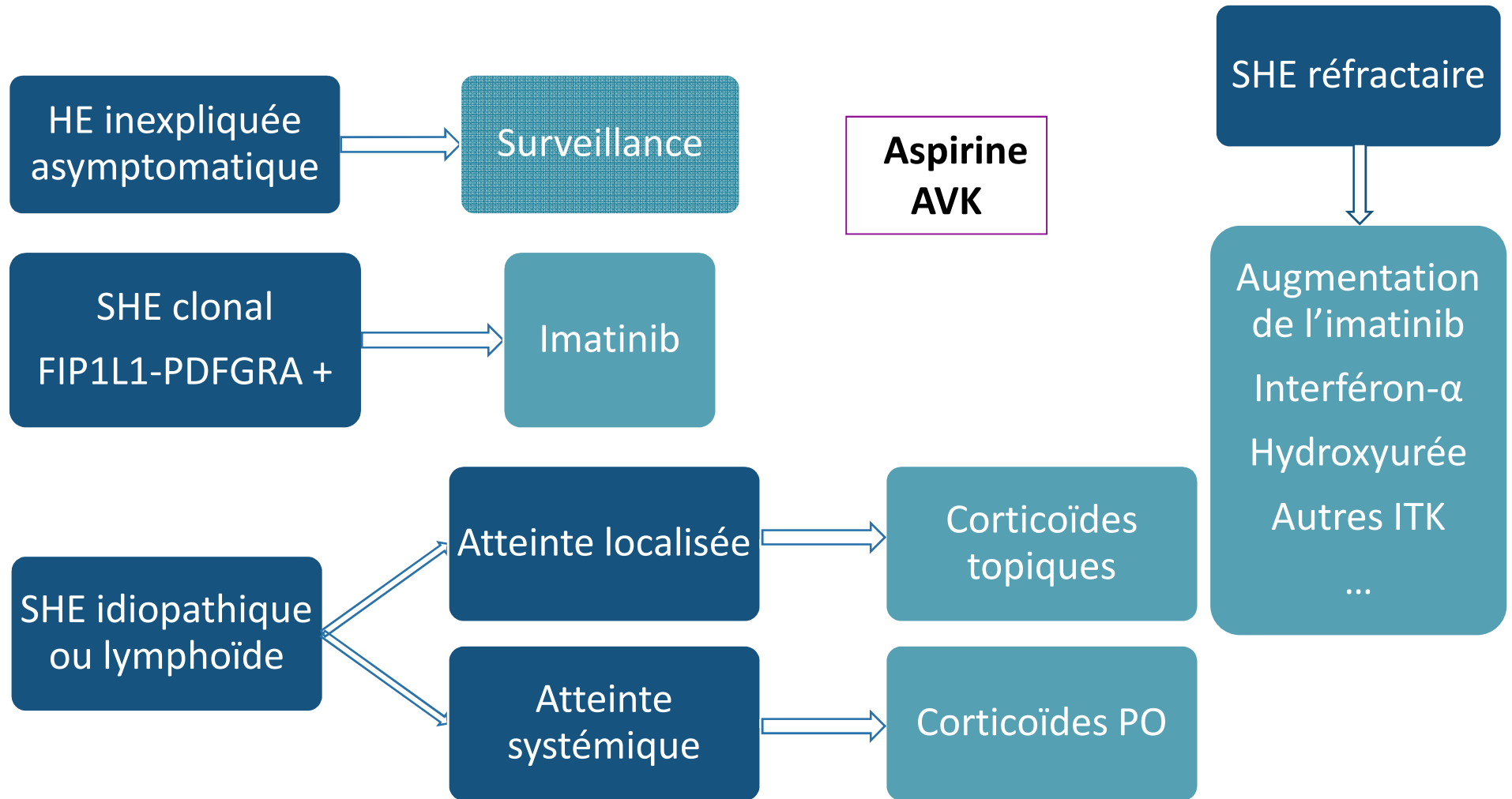
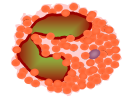


Andreas Reiter, and Jason Gotlib Blood 2017;129:704-714

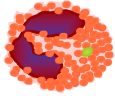
SHE lymphoïde  
SHE idiopathiques



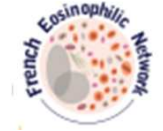
# LES SHE EN 2016: quels traitements?



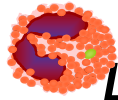




## TARGETED THERAPY

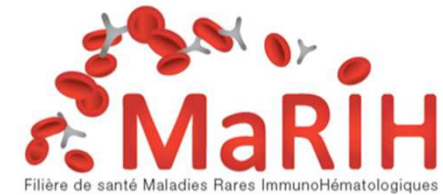
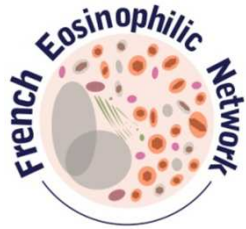


- Target eosinophil
  - anti IL-5 (mepolizumab)
  - Anti-IL5-R  
(benralizumab: asthma)
  - Anti Eotaxin1/CCR3
  - Anti Integrine
  - Siglec 8 agonists
- Target Th2 pathway
  - Anti IL13-IL4  
(dupilimumab: asthma, AD, nasal polyposis)
  - Anti TSLP
  - Anti IgE-omalizumab
  - Anti CRTH2



- ✘ Nouvelles armes pour les pathologies a PNE
- ✘ Meilleur profil de tolérance
- ✘ Problème du développement clinique dans des maladies rares
- ✘ Pertinence des critères d'évaluation:
  - ➤ PNE et Corticoïdes vs bénéfice clinique

# Remerciements



## **Réseau Eosinophile**

### **Pr Prin, G Lefevre**

Angers: Dr Avenel-Audran, Dr Leclech

- Annecy: Dr Morati-Hafsaoui
- Beauvais: Dr Ghomari
- Bordeaux: Pr Taieb, Dr Seneschal
- La Roche S/ Yon: Dr Maisonneuve
- Lille: Pr Staumont Salle, Pr Morschhauser, Dr Terriou, Pr Launay, Pr Hatron
- Lyon: Pr Salles, Dr Khouatra
- Nantes: Dr Aubert, Pr Hamidou
- Paris: Pr Baruchel, Pr Rousselot, Pr Michel

## **Immunologie – Pr M Labalette**

J. Trauet, V. Lekeux,  
V. Bétrancourt, V. Dutriez

## **Anatomo-pathologie – Pr Copin**

## **Hématologie – Pr Preudhomme**

Collaboration: Dr C. Roumier  
Clonalité T / PCR: Dr N. Gardel  
Séquençage: S. Geffroy, Dr S. Poulain

## **Cytogénétique**

Dr C. Roche-Lestienne

## **Plate-forme de génomique fonctionnelle U837**

M Cheok, P Peyrouze