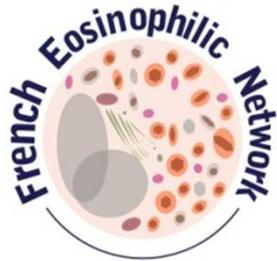


# TRAITEMENT ANTI-EOSINOPHILES



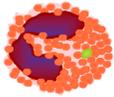
Jean Emmanuel KAHN

Médecine Interne, Hôpital Foch

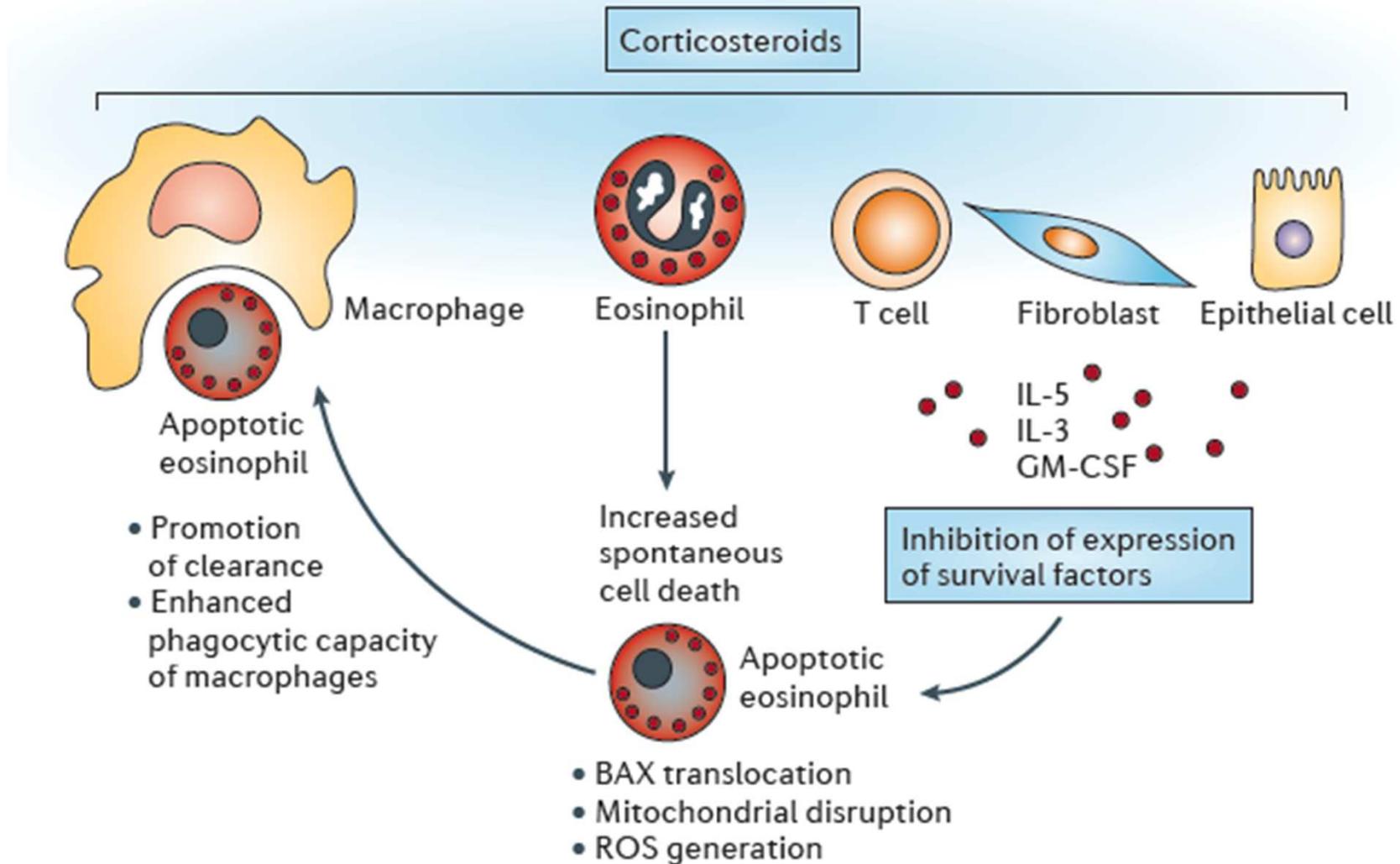
Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, France

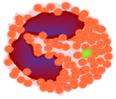
Réseau Eosinophile, Institut d'Immunologie, CHRU de Lille



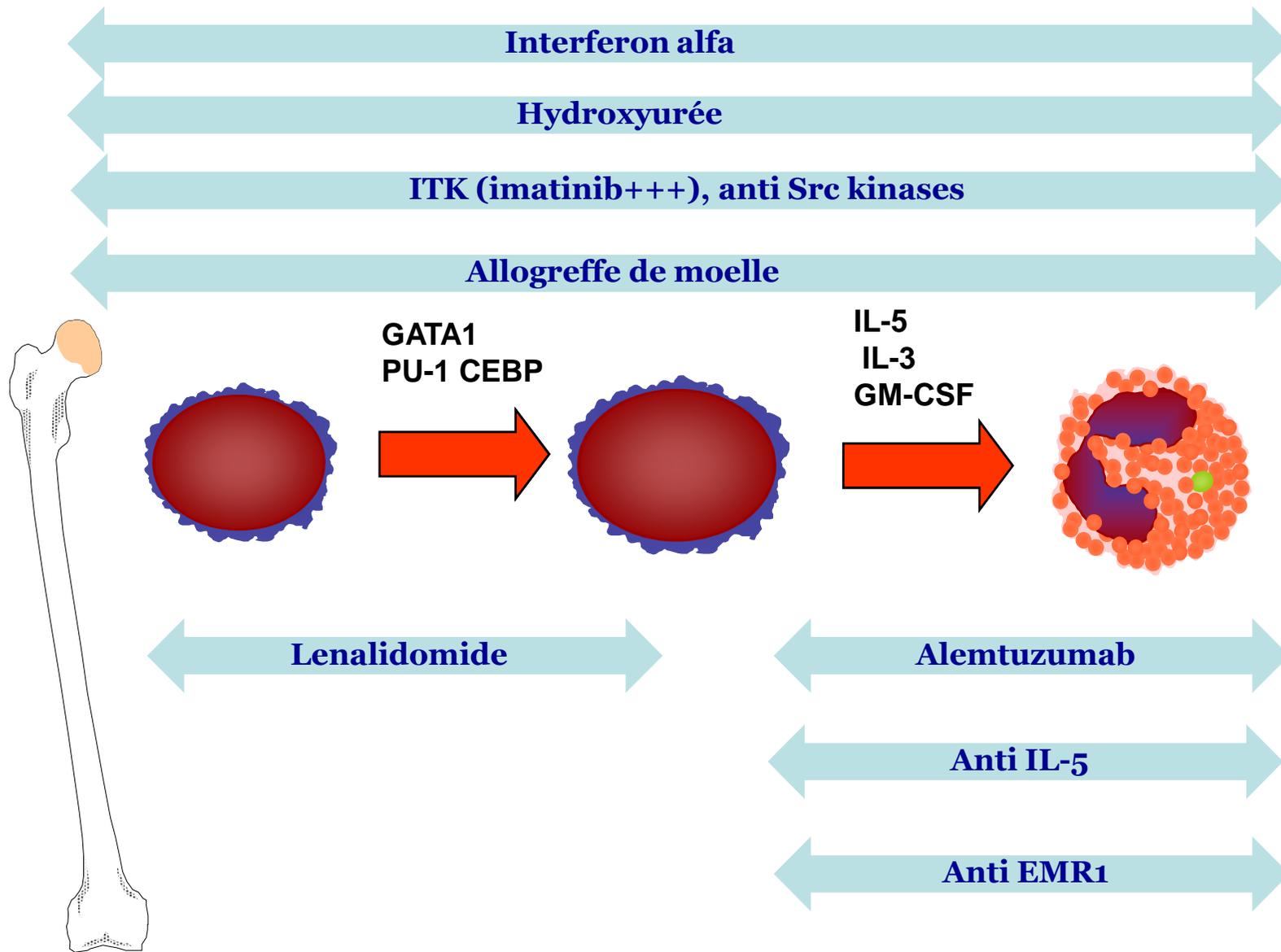


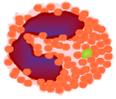
# CORTICOIDES ET EOSINOPHILES



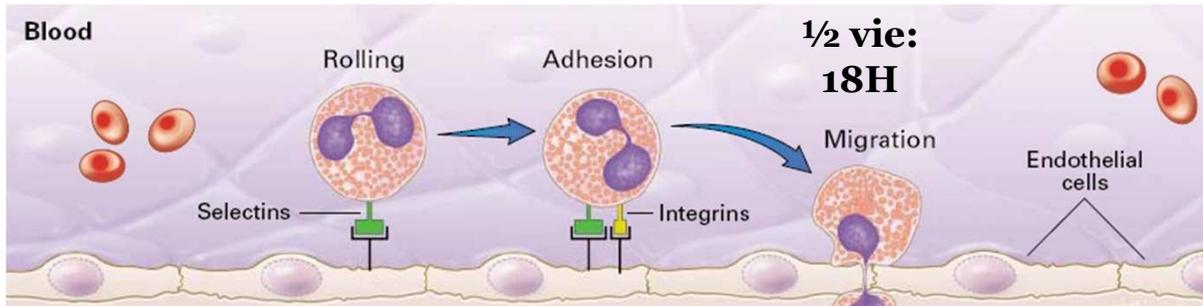


# LES TRAITEMENTS « MYELOTOTOXIQUES »



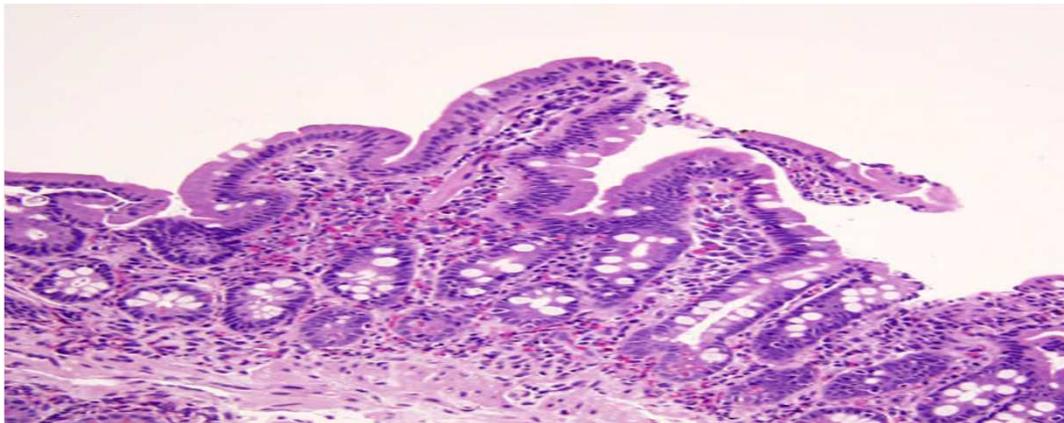


# LES TRAITEMENTS ANTI « HOMING » TISSULAIRE - ACTIVATION



## CHIMIOTACTISME

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

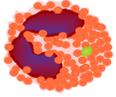


## MIGRATION TISSULAIRE

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

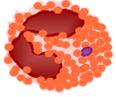
PNE	
Siglec 8	
CRTH2	PG
IL-5 Recepteur	IL-5



## *LES TRAITEMENTS ANTI EOSINOPHILES INDIRECTS*

---

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

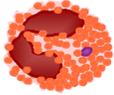


## *QUI TRAITER ?*

---

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

**ON NE TRAITE PAS UNE NFS**



## QUI TRAITER ?

---

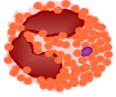
### **Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations**

---

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

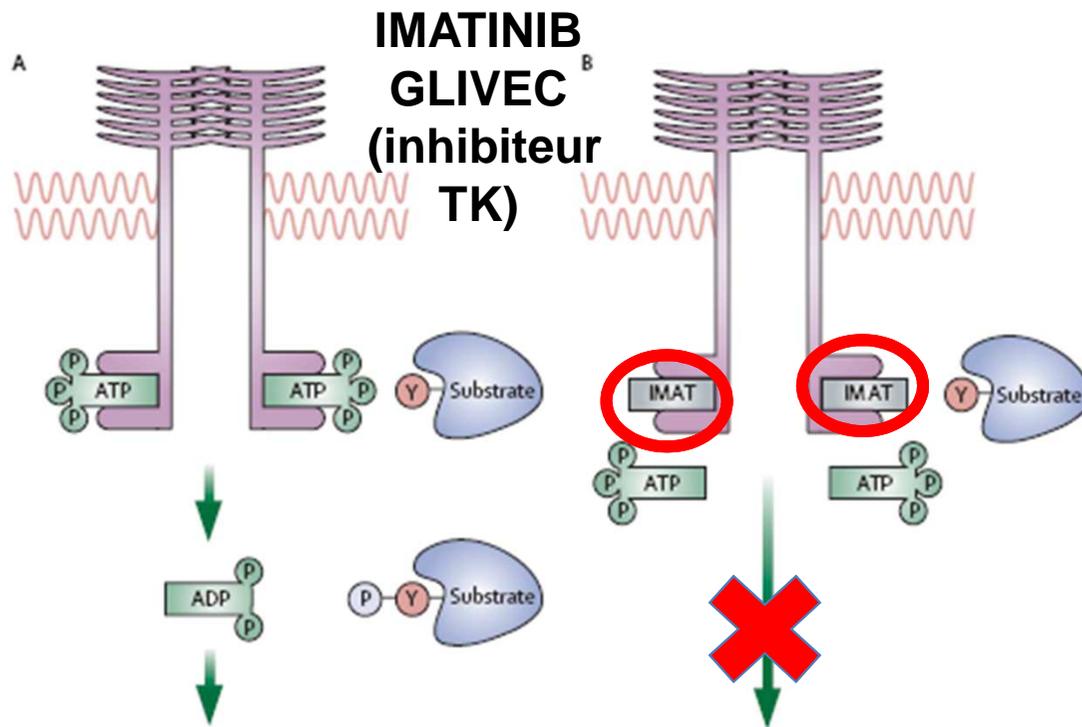
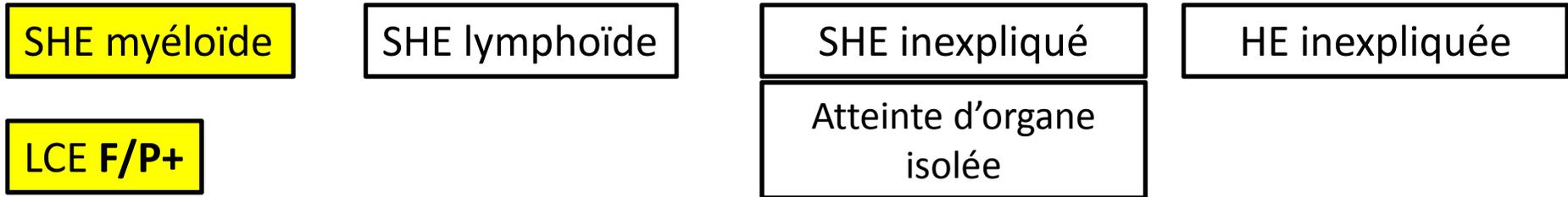
**Clinical implications: A subset of patients who present with unexplained marked eosinophilia (AEC > 1500/ $\mu$ L) and no clinical manifestations attributable to eosinophilia appear to have a benign prognosis and can be followed closely without therapy.**



## 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**

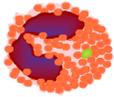
**Corticothérapie: 0,4 à 1 mg/kg**

**Epargne (non codifié):**

**IFN  $\alpha$  Faibles doses**

**Ciclosporine**

**Hydrea**



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

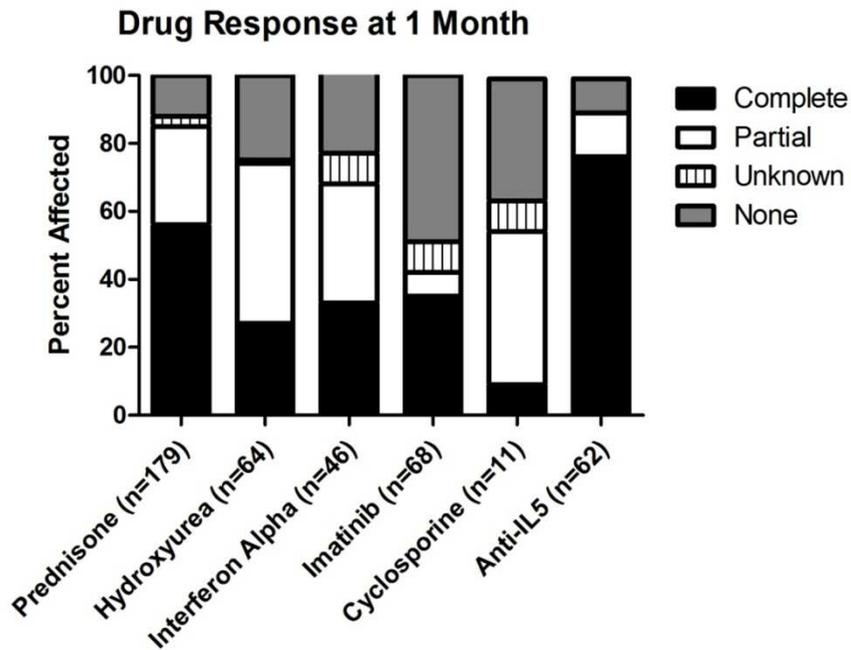


Figure 2a

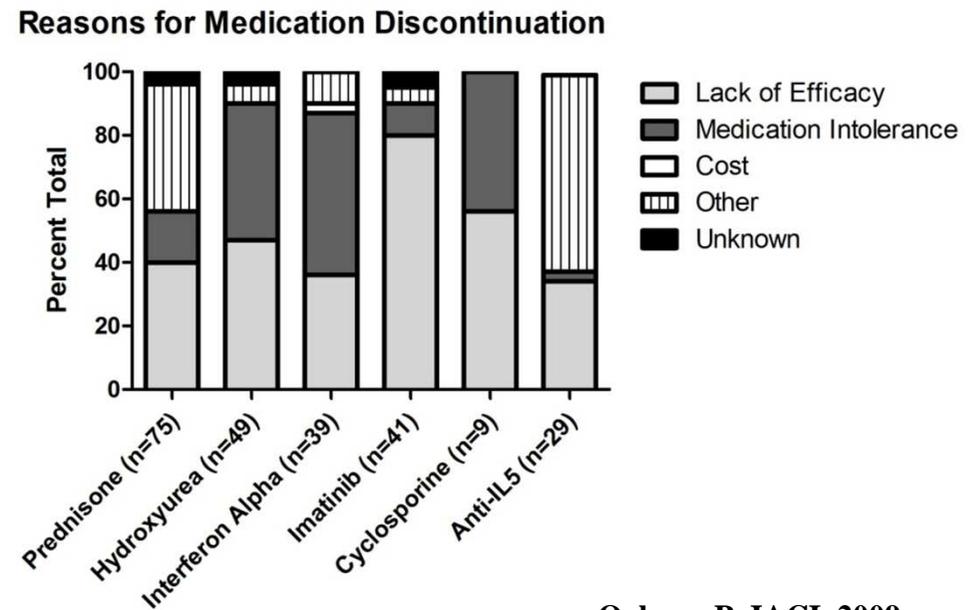


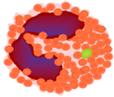
Figure 2b

Ogbogu P. JACI, 2009

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

**HYDROXYUREE**  
 Myélotoxique  
 Arrêt chez 75%

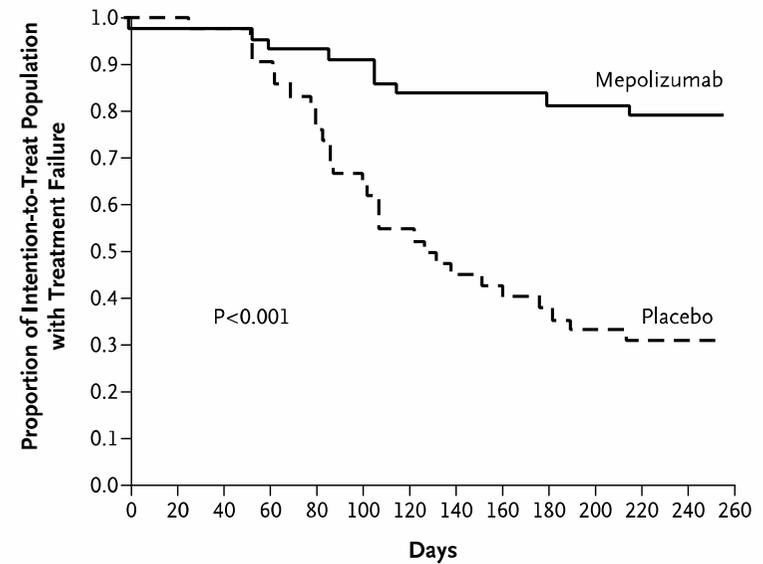
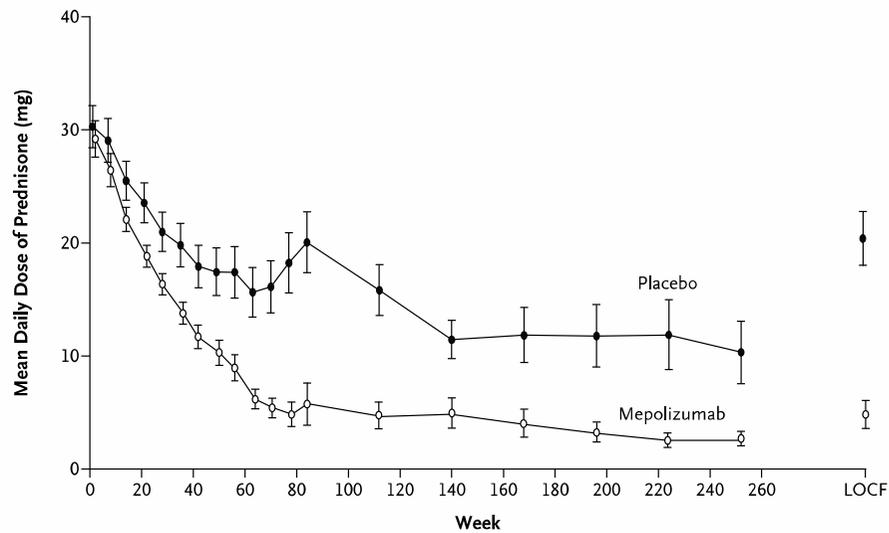
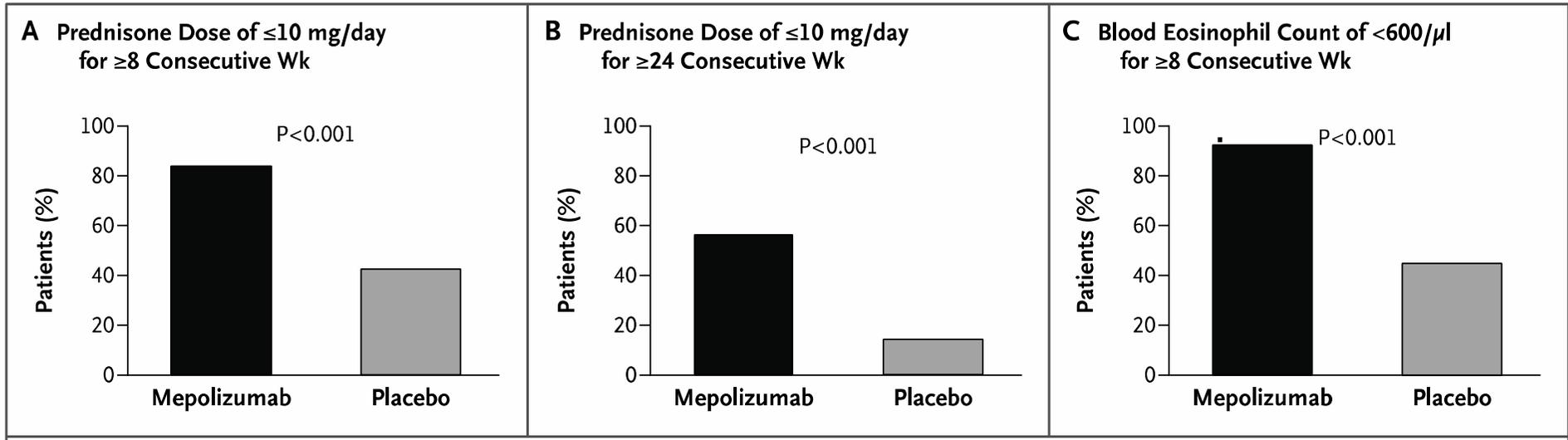
**INTERFERON α**  
 ↘ Myélopoïese + Inhibition Th2  
 Arrêt chez 85%



## MONOCLONAUX ANTI IL-5 ou antiIL5-R



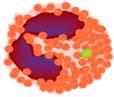
- ✓ Reslizumab (IgG<sub>4</sub> $\kappa$ ) - Mepolizumab (IgG<sub>1</sub> $\kappa$ )
  - ✗ Bloque la liaison de l'IL-5 sur IL<sub>5</sub>-R $\alpha$
  - ✗ Rôle attendu: réduction de la production, accumulation et activation des éosinophiles dans le sang et les tissus cibles
- ✓ Benralizumab (anti IL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



No. of Subjects	40	40	40	41	41	37	35	28	21	19	17	16	15
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

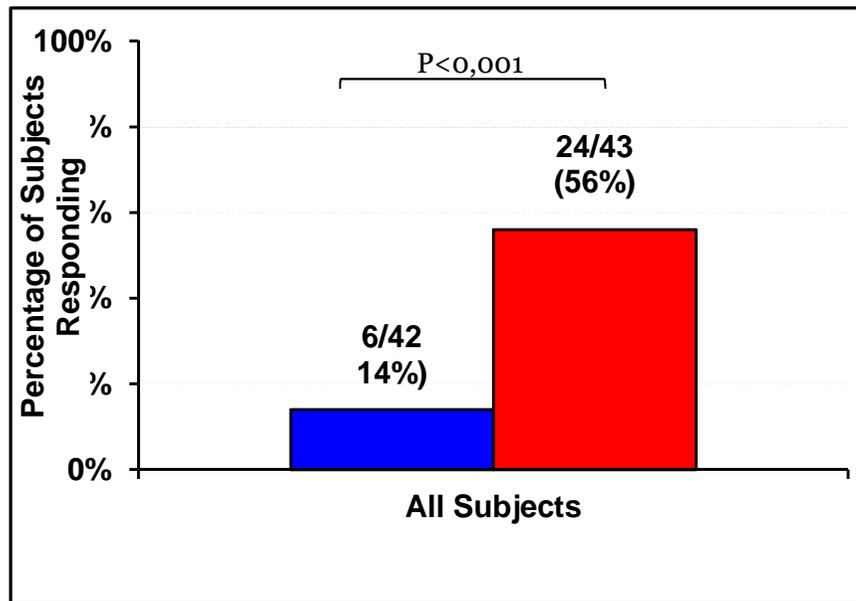
**MEPOLIZUMAB HAS A STEROID SPARING EFFECT IN F/P NEGATIVE HES**

Rothenberg NEJM 2008

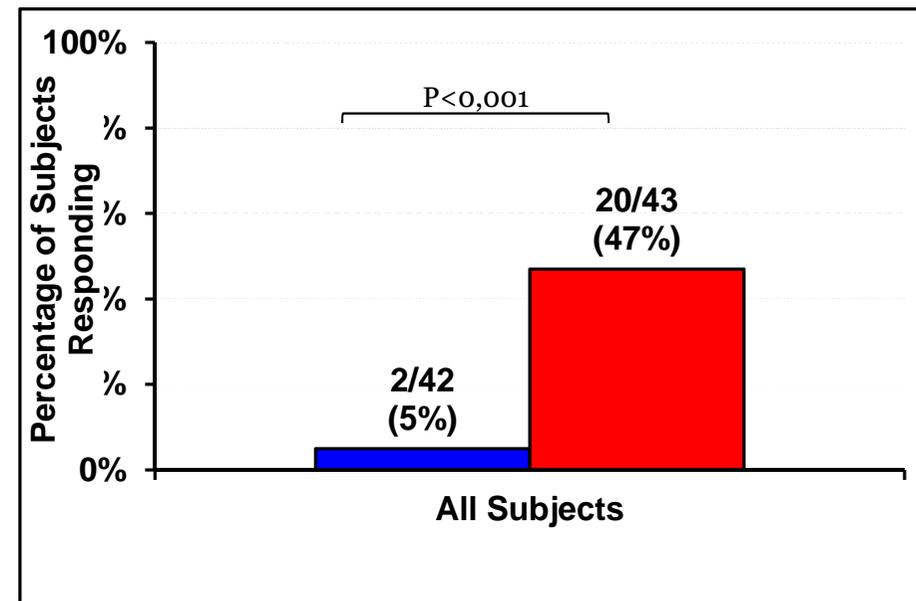


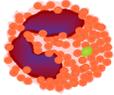
## CRITERES POST HOC

% 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

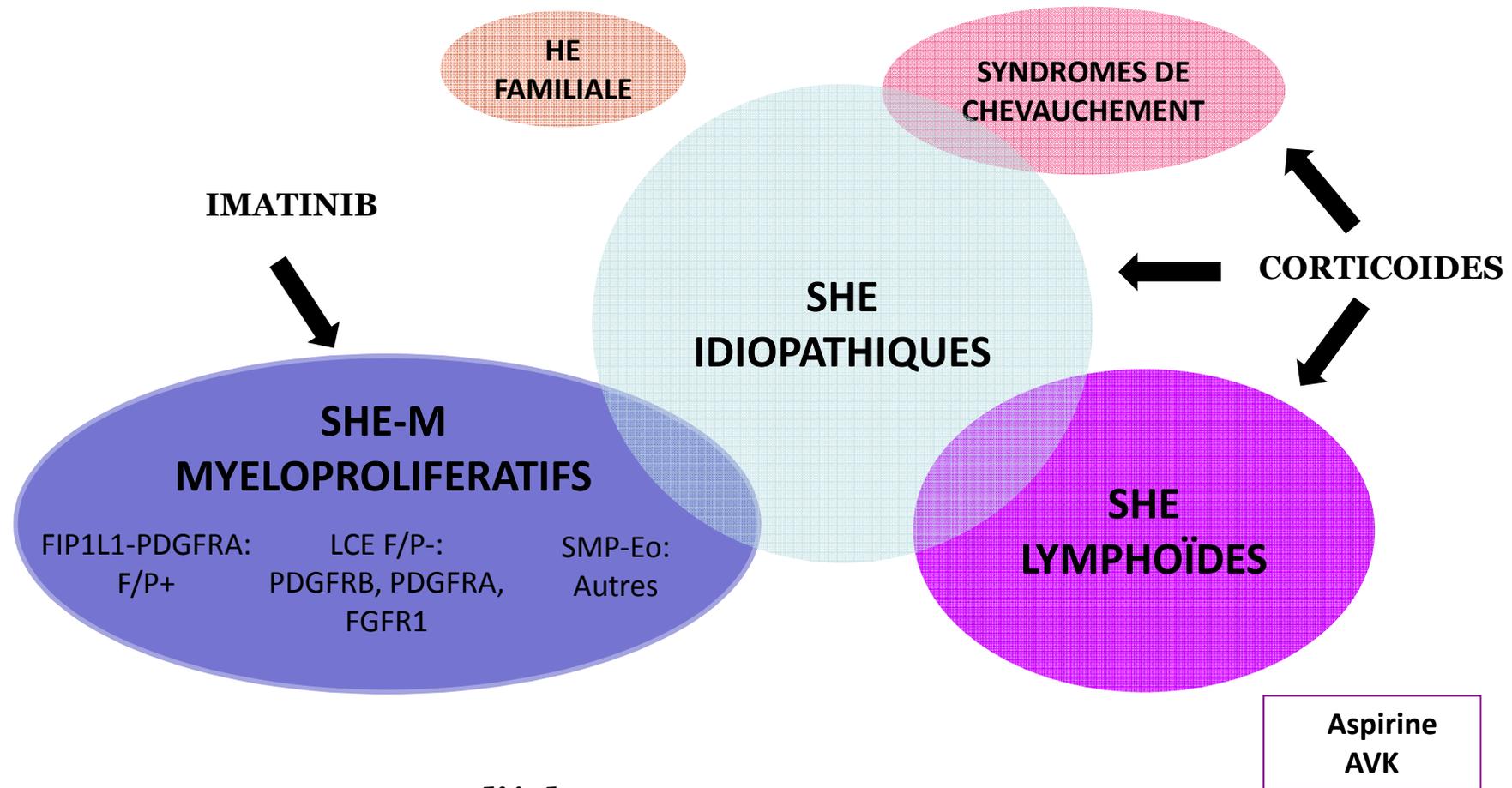
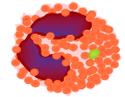
Hyperplasie angiolymphoïde avec hyperéosinophilie (HALE)

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 inexplicée

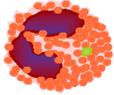
Atteinte d'organe  
isolée

**Abstention**

**Surveillance au long cours**

**ETT-ECG-tropo par an**

**IRM cardiaque**



## QUI TRAITER ?

---

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

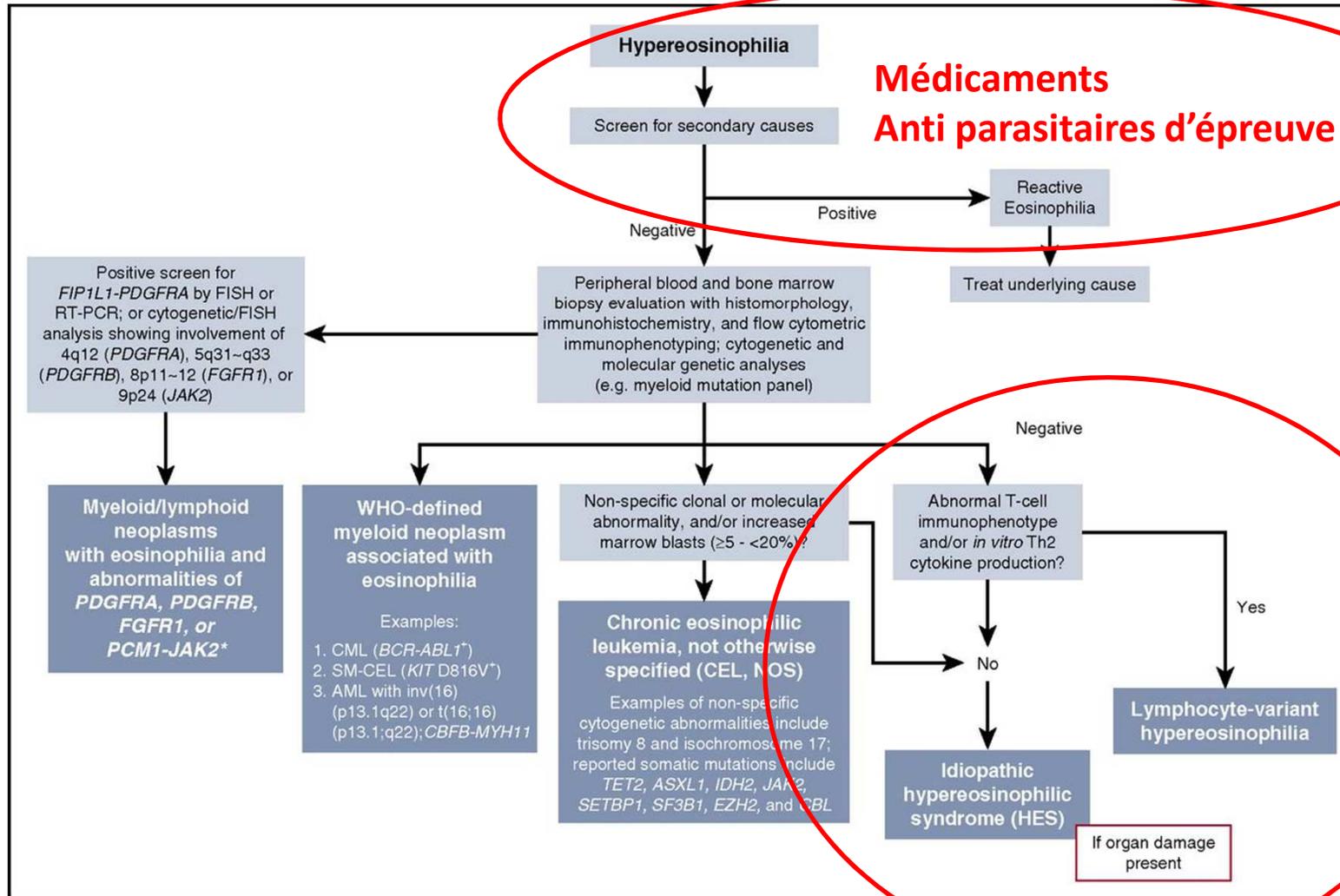
---

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.

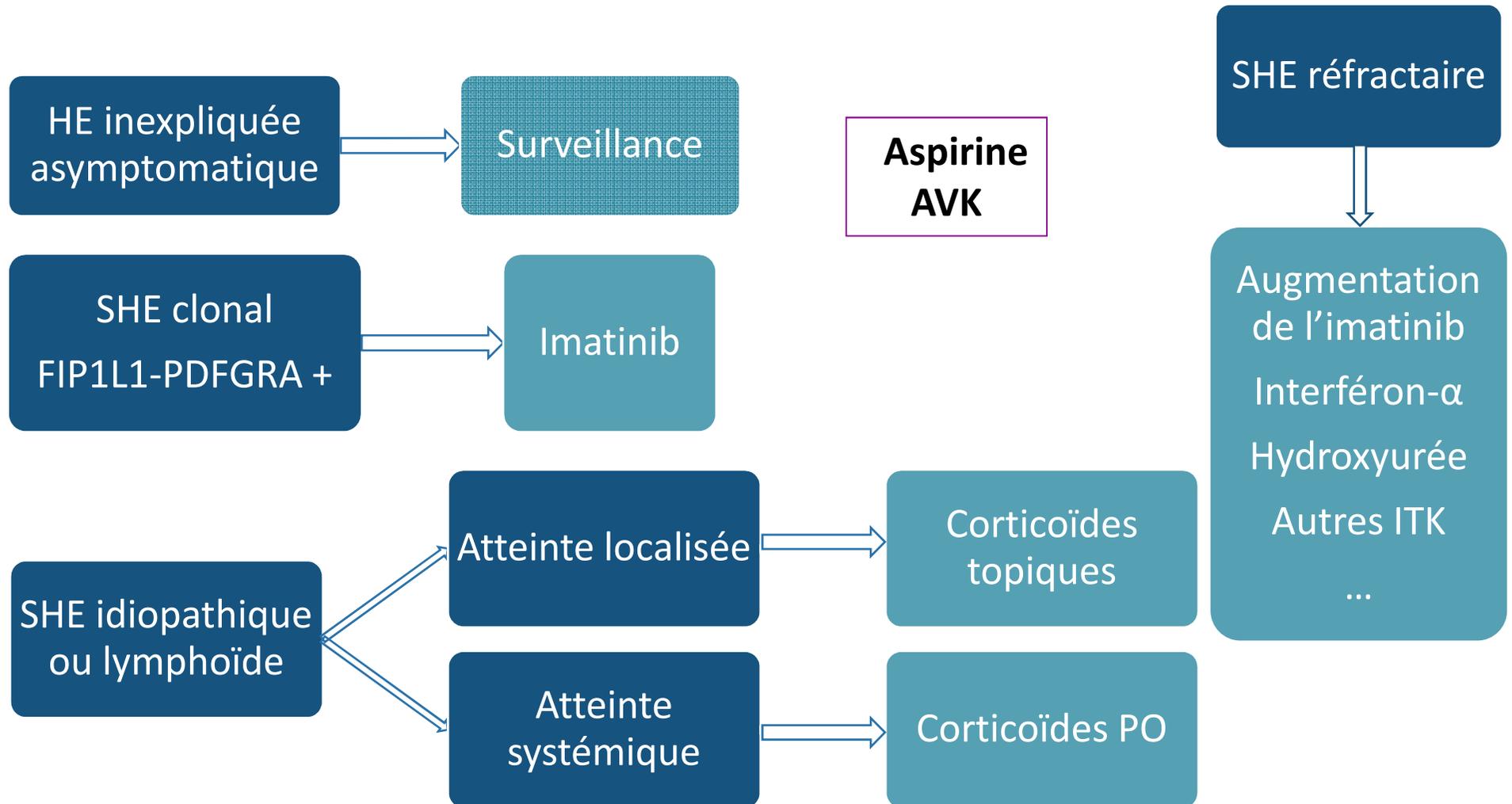
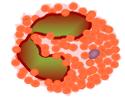


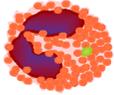
Andreas Reiter, and Jason Gotlib Blood 2017;129:704-714

**SHE lymphoïde**  
**SHE idiopathiques**

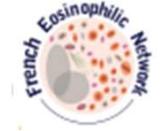


# LES SHE EN 2016: quels traitements?

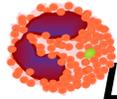




## TARGETED THERAPY

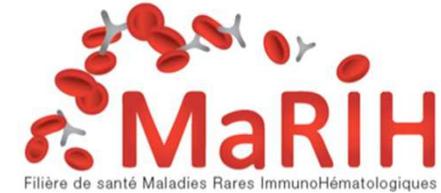
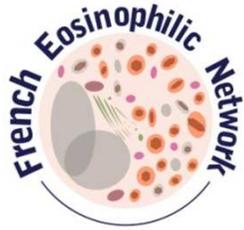


- Target eosinophil
  - anti IL-5 (mepolizumab)
  - Anti-IL5-R  
(benralizumab: asthma)
  - Anti Eotaxin1/CCR3
  - Anti Integrine
  - Siglec 8 agonists
- Target Th2 pathway
  - Anti IL13-IL4  
(dupilimumab: asthma, AD, nasal polyposis)
  - Anti TSLP
  - Anti IgE-omalizumab
  - Anti CRTH2



- ✘ 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