

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DES SHE

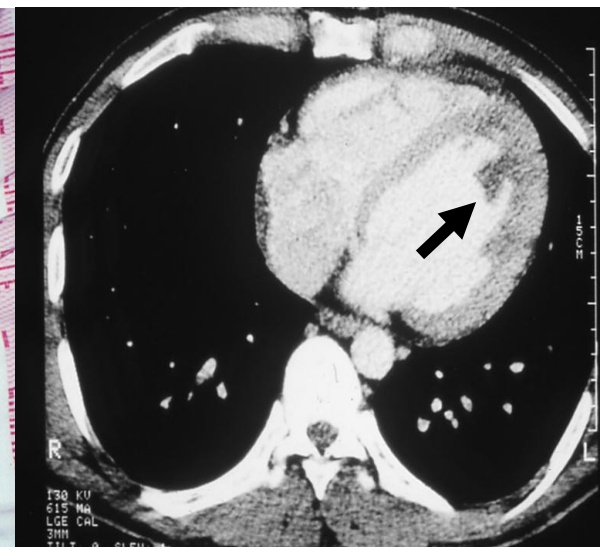
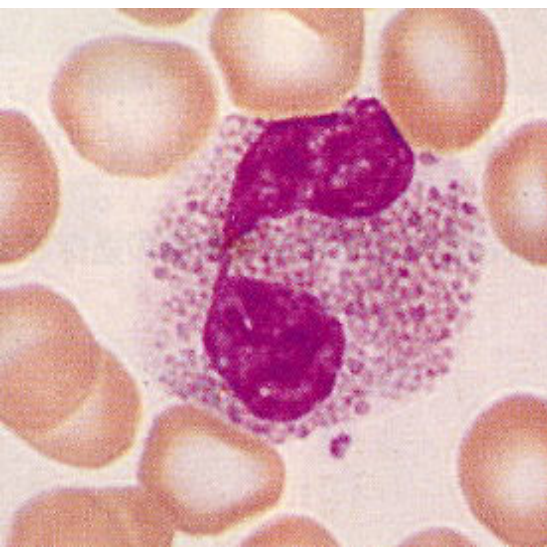


Jean Emmanuel KAHN

Médecine Interne, Hôpital Foch

Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, France

Réseau Eosinophile, Institut d'Immunologie, CHRU de Lille



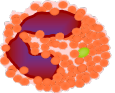
CONFLITS D'INTERETS

- Investigateur Principal dans 4 études pour le mepolizumab (4 dans le SHE, 2 dans la GEPA) - GSK
- Expert pour GSK
- Congres et voyages GSK
- Subventions recherches pour le CEREEO: Novartis, GSK, ASTRA ZENACA

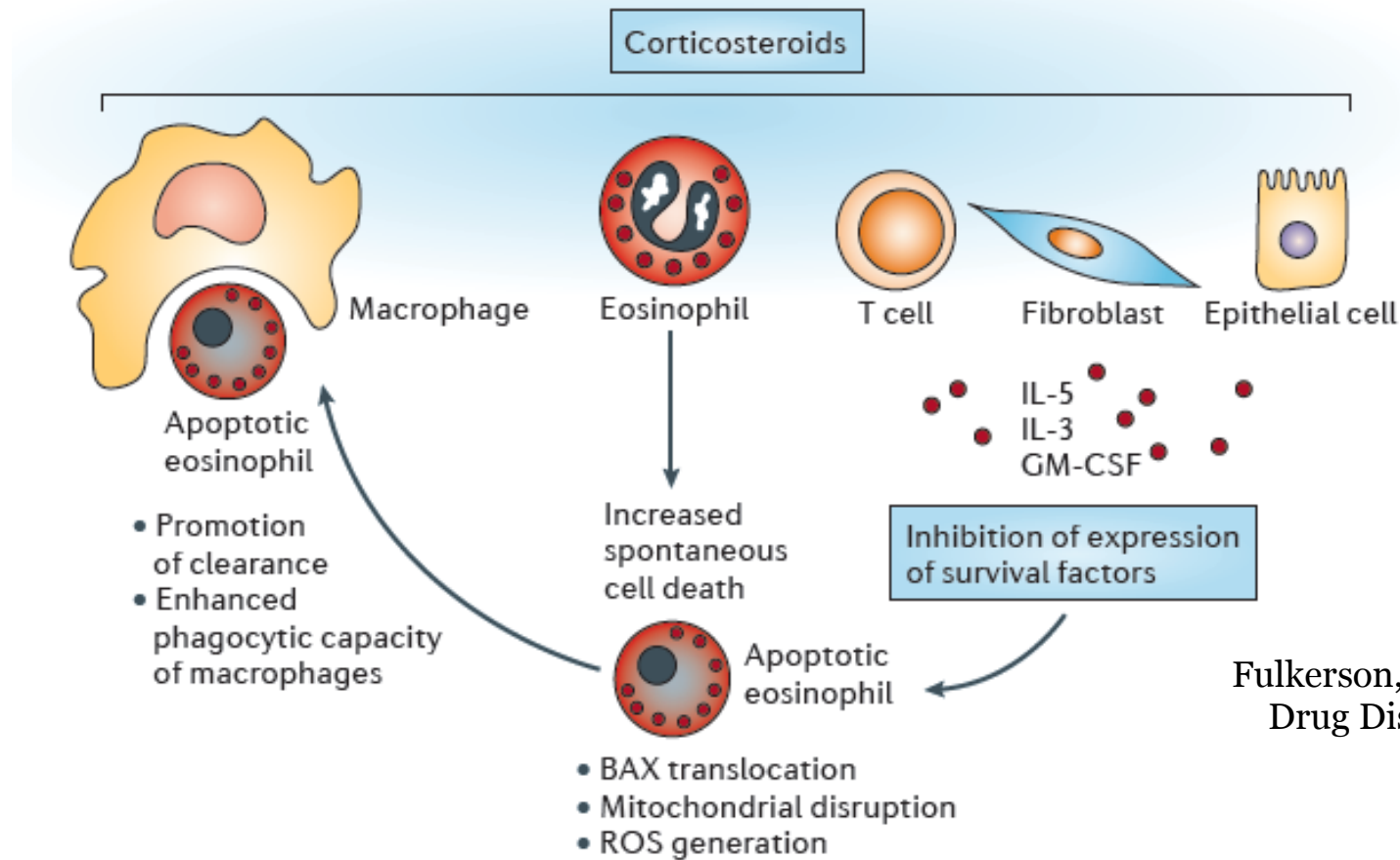


ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DES SHE

- **Traitement historiques - Rationnels et résultats :** Corticoïdes, Hydroxyurée, Interféron α , ciclosporine, imatinib
- **Indications thérapeutiques**
- **Perspectives thérapeutiques:** Anti IL-5/IL-5R, dex Pramipexol, anti JAK, alemtuzumab



PREDNISONE et SHE: RATIONNEL



Fulkerson, Nature Review Drug Discovery, 2013

↘ production d'éosinoiphilopoiétines (IL-5)

↗ apoptose des PNE et ↗ clairance des PNE

↘ **Activation des PNE** (↘ sécrétion de protéines cationiques)

UTILE même dans les formes clonales.....

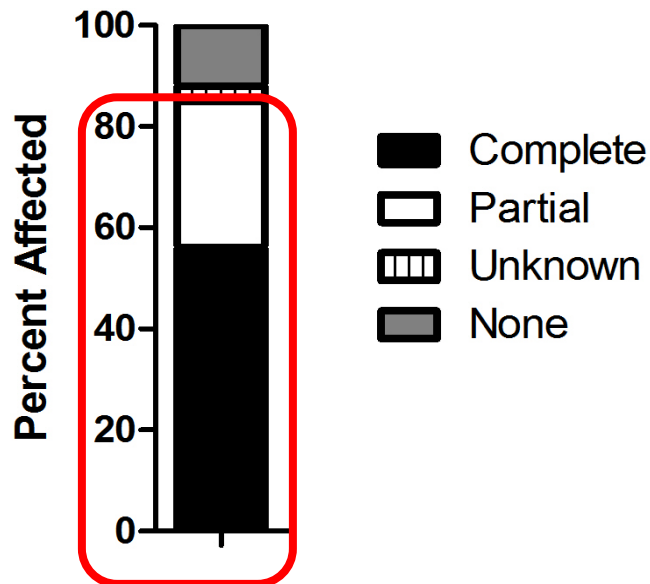


LES TRAITEMENTS HISTORIQUES: LA PREDNISONE

Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy

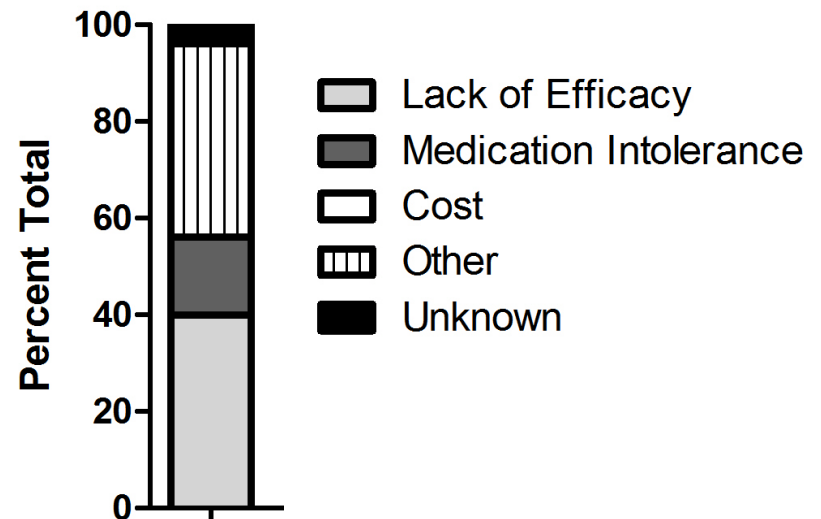
Princess U. Ogbogu, MD,^a Bruce S. Bochner, MD,^b Joseph H. Butterfield, MD,^c Gerald J. Gleich, MD,^e Johannes Huss-Marp, MD,^{f,g} Jean Emmanuel Kahn, MD,^{h,i} Kristin M. Leiferman, MD,^d Thomas B. Nutman, MD,^a Florian Pfab, MD,^{f,g} Johannes Ring, MD,^g Marc E. Rothenberg, MD, PhD,^j Florence Roufosse, MD,^{k,l} Marie-Helene Sajous, MD,^b Javed Sheikh, MD,^m Dagmar Simon, MD,ⁿ Hans-Uwe Simon, MD, PhD,^o Miguel L. Stein, MD,^j Andrew Wardlaw, MD,^p Peter F. Weller, MD,^m and Amy D. Klion, MD^a *Bethesda and Baltimore, Md, Rochester, Minn, Salt Lake City, Utah, Munich, Germany, Suresnes and Lille, France, Cincinnati, Ohio, Brussels and Gosselies, Belgium, Boston, Mass, Bern, Switzerland, and Leicester, United Kingdom*

Drug Response at 1 Month



179 patients/188

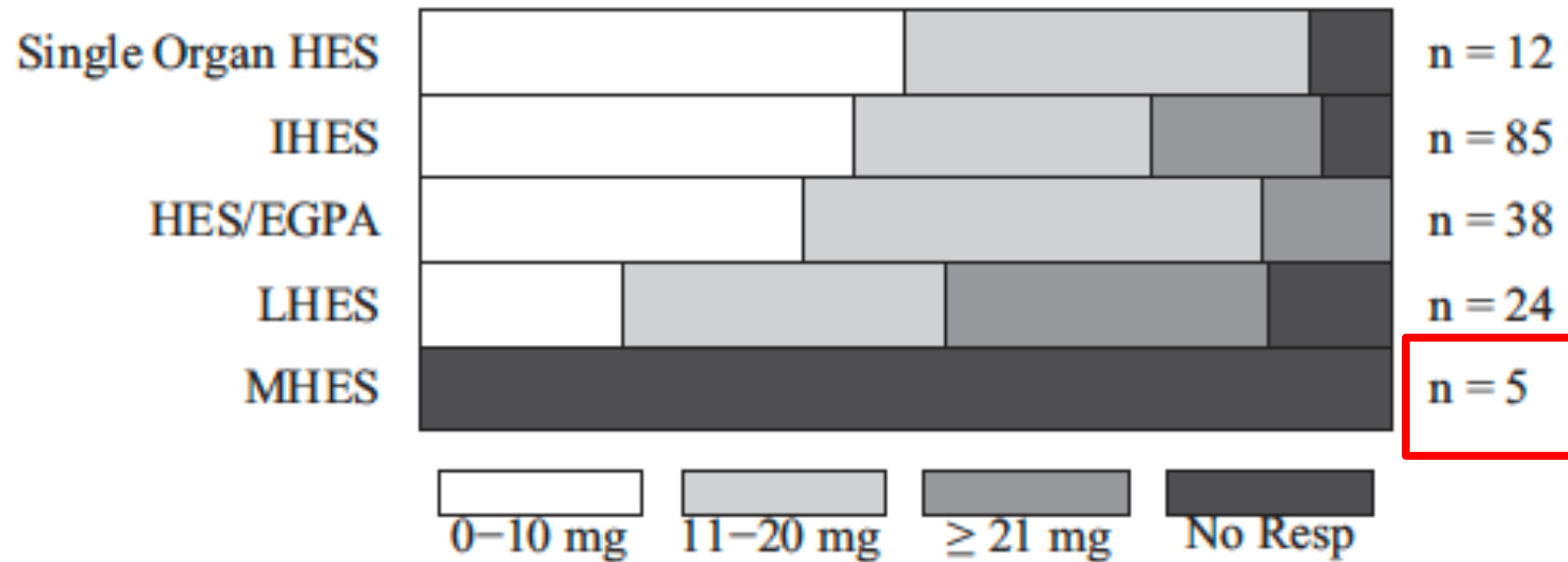
Reasons for Medication Discontinuation



75 arrêts de traitement: 41%



FACTEURS ASSOCIES A LA REPONSE AUX CORTICOIDES



Khoury P

J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT
JANUARY/FEBRUARY 2018

LES CORTICOIDES SEMBLANT PLUS EFFICACES DANS
LES FORMES NON « CLONALES »

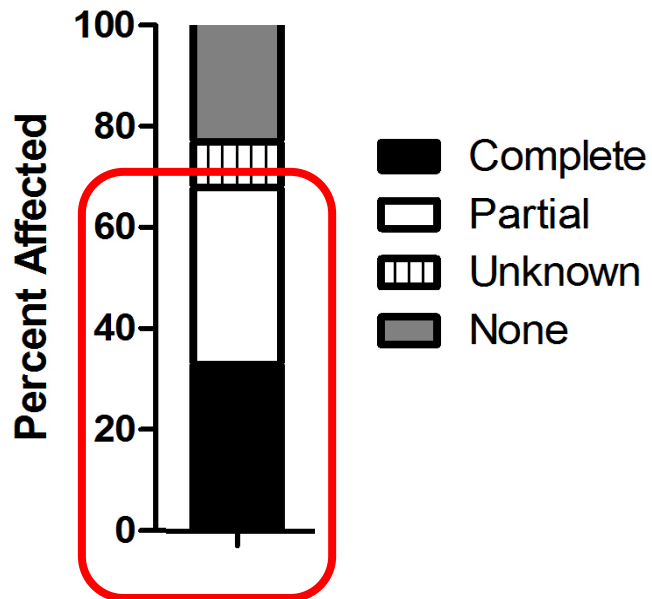
- INFAR1-2 exprimés sur les PNE et les LT
- Inhibition de la prolifération de progéniteurs hématopoïétiques dont les progéniteurs Eo (Kiladjian, Blood 2011)
- Induction de gènes pro-apoptotique (Kiladjian, Blood 2011)
- Inhibition de la productions de cytokines Th2 (Il-5) par les LyT et les CD3-CD4⁺ (Schandene JCI 1996)
- Inhibition de la production d'IL-5, d'ECP et d'EDN par les éosinophiles (Aldebert Blood 1996)



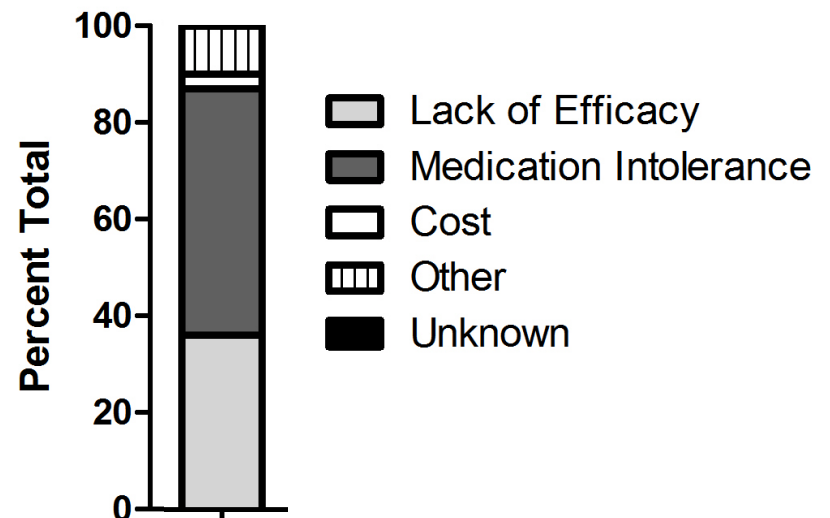
LES TRAITEMENTS HISTORIQUES: L'INTERFERON α

46 patients/188

Drug Response at 1 Month



Reasons for Medication Discontinuation



39 arrêts de traitement: 85%...

mais fortes doses et ifn non pegylé

Année	Auteur	Nombre de patient	IFN- α	Réponse hématologique	Autres détails
1993	Coutant	7	Non pégylé	7/7	7 en association avec l'hydroxyurée, 0 arrêt
1994	Butterfield et Gleich	6	2b non pégylé	5/6	1 cellulite, 1 thrombopénie, 1 décès par sepsis
1998	Ceretelli	5	Non pégylé	4/5	1 échec, 1 arrêt pour neuropathie périphérique
2007	Jabbour	4	2b pégylé	2/4	1 RHC, 1 RHP, 1 arrêt
2009	Ogbogu	46		24/36	12 en monothérapie, 24 avec corticoïdes, 10 non précisés
2012	Butterfield	6	pégylé	6/6	1 en association avec l'hydroxyurée, 3 cytopénies, 3 cytolyses, 1 maladie de Basedow, 0 arrêt
Total :		74		48/64 (75%)	

8 / 29 patients encore traités à la fin du suivi

- ✓ Durée médiane de traitement : **21,5 mois** (3 à 161 mois)
- ✓ 6 en RHC et 2 en RHP
- ✓ Dose d'entretien médiane d'IFN- α pégylé (n=7) : 50 μ g/semaine
- ✓ Dose journalière médiane de prednisone : 5,5 mg/j

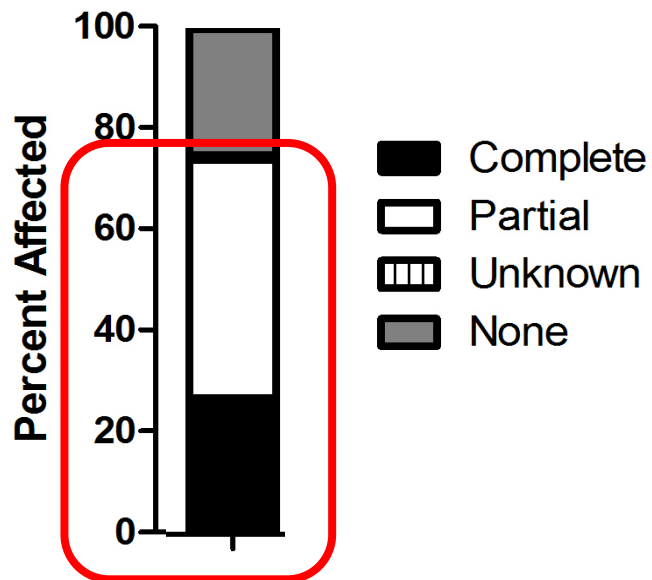
- IFN- α = traitement efficace des SHE
corticorésistants ou corticodépendants non liés à la
délétion FIP1L1/PDGFR
- Efficacité au long cours et à faible dose avec une
bonne tolérance chez 28% des patients.
- Arrêt de l'IFN- α dans la majorité des cas (70 à 80%)
pour perte d'efficacité ou effets indésirables



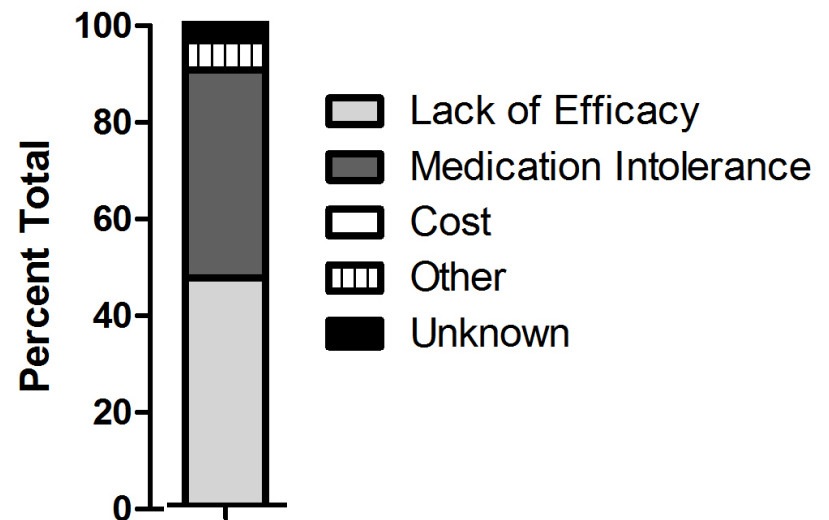
LES TRAITEMENTS HISTORIQUES: L'HYDROXYUREE

64 patients/188

Drug Response at 1 Month



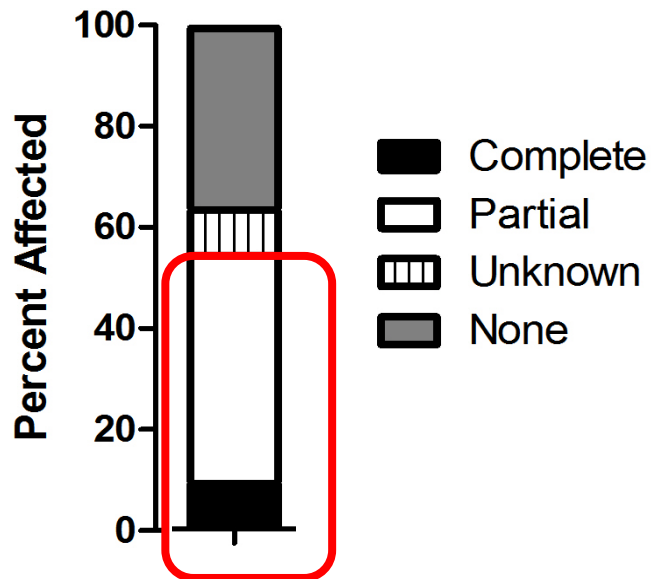
Reasons for Medication Discontinuation



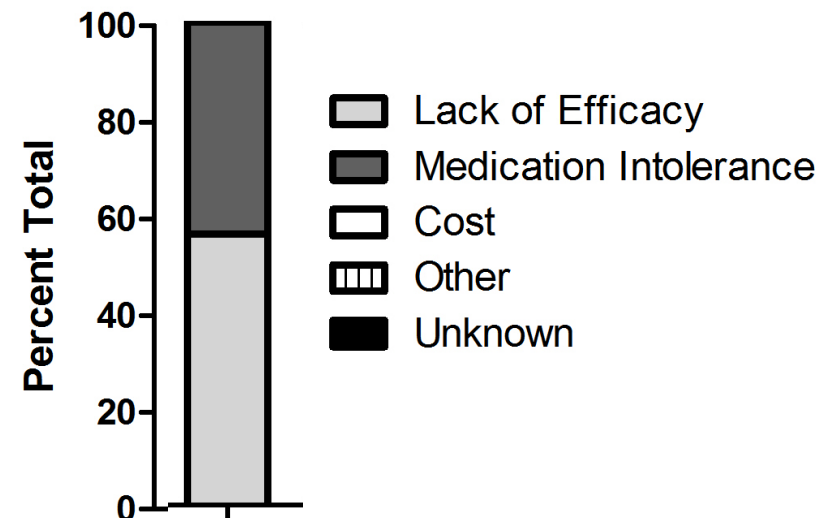
49 arrêts de traitement: 77%

11 patients/188

Drug Response at 1 Month

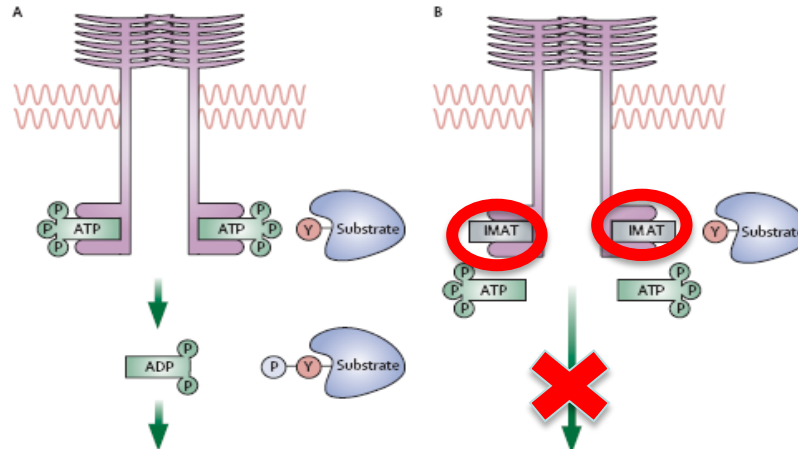


Reasons for Medication Discontinuation



9 arrêts de traitement: 81%

IMATINIB (GLIVEC)



Reiter Blood 2017

Table 3. Series evaluating imatinib in *FIP1L1-PDGFR*A-positive myeloid/lymphoid neoplasms

Reference	n	CHR (%)	CMR (%)	Follow-up in months, median (range)
Baccarani et al <i>Haematologica</i> , 2007 ³⁰	27	100	100	25 (15-60)
Klion et al <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2009 ³¹	17	N/A	88	N/A
Helbig et al <i>Hematol Oncol.</i> , 2010 ³³	16	100	100	36 (2-59)
Pardanani et al <i>Leukemia</i> , 2012 ³⁴	18	94	100	73
Legrand et al <i>Medicine</i> , 2013 ³⁵	44	100	95	52 (1-100)
German Registry on Disorders of Eosinophils and Mast Cells (unpublished)	64	100	90	77 (2-129)

1. Prévenir la survenue d'un retentissement d'organe (cœur)
2. Prévenir l'acutisation en LA dans les formes clonales (« fréquente » en l'absence de traitement)
3. Prévenir la survenue d'un lymphome dans les formes lymphoïdes (rare)
4. Minimiser les complications iatrogènes (corticoïdes, hydroxyurée, IFN...)
5. Normaliser la NFS: NON, pas toujours !!!



1. RETENTISSEMENT CLINIQUE

- Gravité et urgence
- Atteinte mono-organe vs systémique

2. CARACTERISATION DU SHE

- Critères classiques : FP (et autres anomalies moléculaires) - Caryotype - Phénotypage T dédié
- Critères clinico-biologiques: HSM-B12-Tryptase-IgE-réponse aux corticoïdes

Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations

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

JACI 2015

- 8 patients **HE-US** (dont 4 HE-L; 3 CD3-CD4+)
- PNE: 1,8 G/L-7,8 G/L
- Suivie médian 11 ans (7-29 ans)
- **AUCUNE MANIFESTATION CLINIQUE SANS TRAITEMENT**

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

SHE CLONAUX

PDGFRA +

PDGFRB +

Imatinib

100-400 mg/j

Tentative d'arrêt de
traitement ?

Klion AD. Blood 2015 How I treat HES

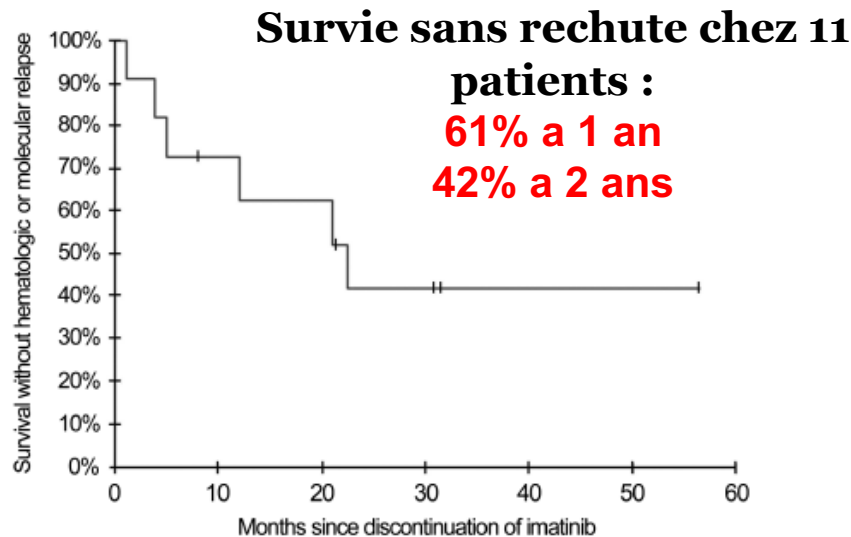
Roufosse, Exp Rev Hematol 2012

Roufosse, Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015)

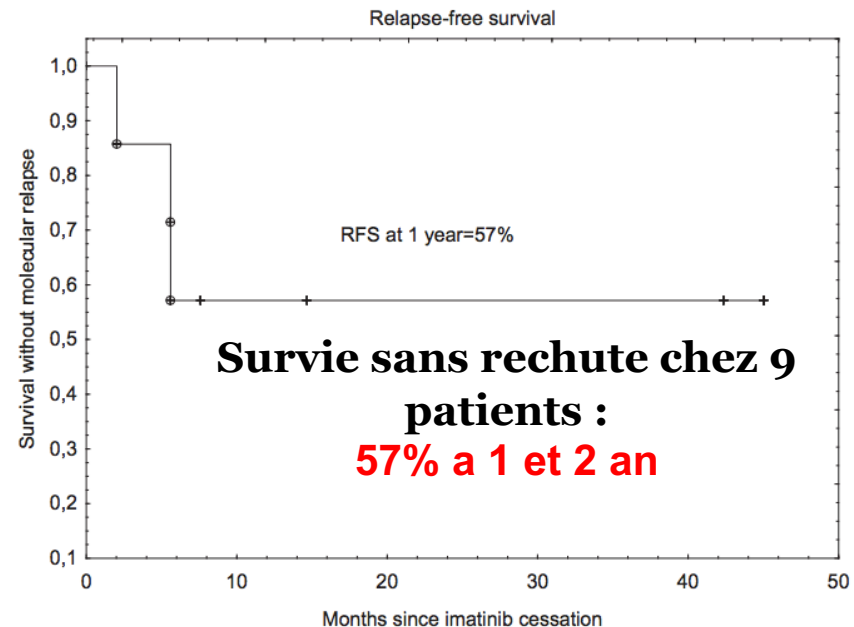
Guideline for the investigation and management of eosinophilia BJH 2017

LES ARRETS D'IMATINIB SONT POSSIBLES (comme dans la LMC): 40% de RMC prolongée ?

- durée de traitement minimum préalable ?
- schéma de monitoring moléculaire ?
- résistance secondaire ?



Number at risk 11 7 6 3 1 1



SHE CLONAUX

PDGFRA +

PDGFRB +

Imatinib

100-400 mg/j

Tentative d'arrêt de
traitement ?

PCM1-JAK2

T(8;9)

Ruxolitinib

SHE CLONAUX

PDGFRA +
PDGFRB +

Imatinib
100-400 mg/j

Tentative d'arrêt de
traitement ?

PCM1-JAK2
T(8;9)

Ruxolitinib

LCE-NOS

NON CODIFIÉ

1^{ère} ligne:

- **Corticoïdes mais...**
- **Imatinib 100-400 mg/j**

2^{ème} ligne:

- Hydrea
- +/- IFN α



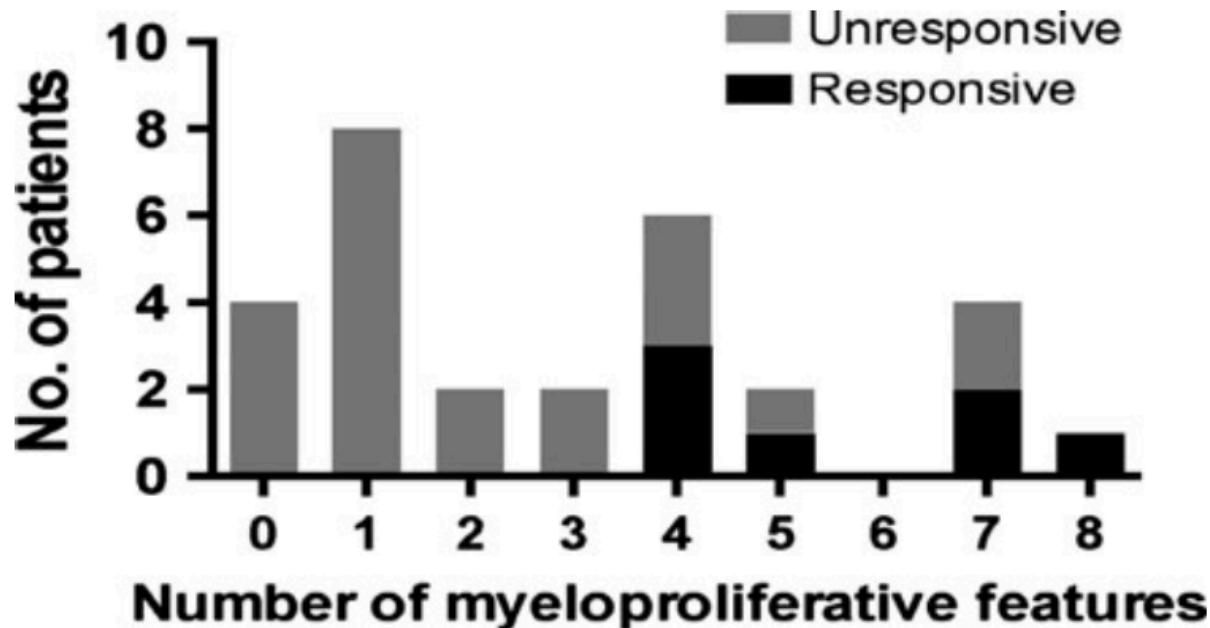
INTERET DE L'IMATINIB DANS LES SHE F/P-

	IM responder (n=8)	IM non responder (n=11)	P
Cliniques			
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 _T (KUI/L)	53*	698	<0,05
HE _{max} (eo/mm ³)	5000*	10471*	NS
Corticoïde	63%	82%	
RHC/RHP	0%	78%	<0,05

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

Réponse corrélée aux caractéristiques « myéloprolifératives » :

B12, tryptase, cytopénie, fibrose reticulinique, PNE ou megacaryocytes ou mastocytes dysplasiques, cellularité médullaire > 80%



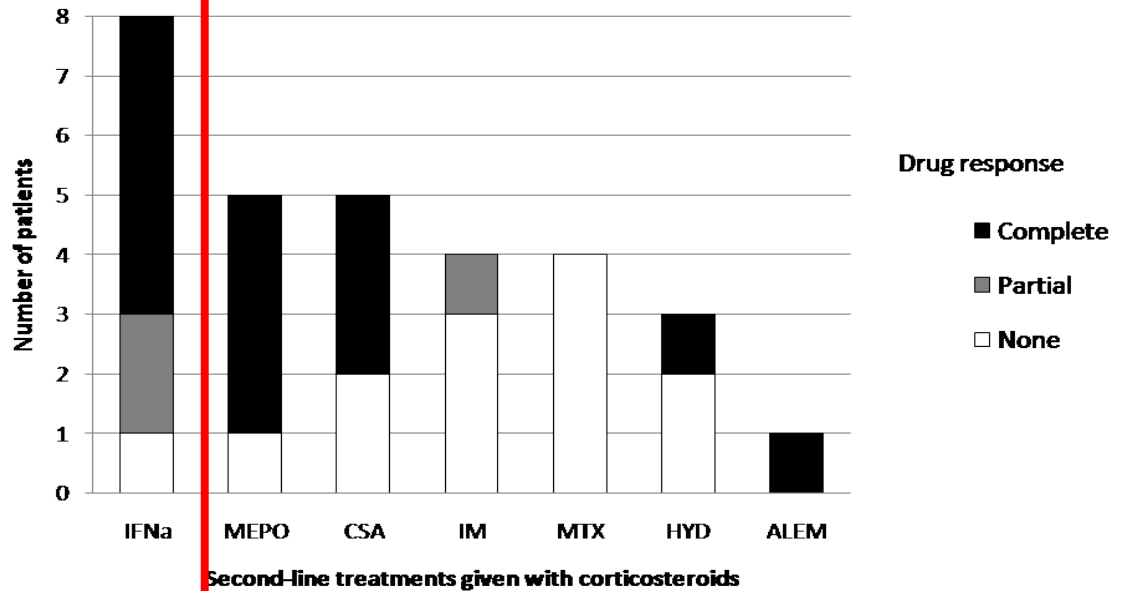
AUTRES SHE

SHE LYMPHOIDES

1^{ère} ligne: Corticoïdes

2^{ème} ligne (ou 1^{ère} ligne si CI/intolérance aux corticoïdes)

- PEG-INF α
- Ciclosporine
- Anti IL-5/IL-5R ?



AUTRES SHE

SHE LYMPHOIDES

1^{ère} ligne: Corticoïdes

**2^{ème} ligne (ou 1^{ère} ligne
si CI/intolérance aux
corticoïdes)**

- PEG-INF α
- Ciclosporine
- Anti IL-5/IL-5R ?

SHE IDIOPATHIQUES (atteinte multi- organe)

1^{ère} ligne: Corticoïdes

**2^{ème} ligne (ou 1^{ère} ligne
ligne si CI/intolérance
aux corticoïdes)**

- PEG-INF α
- +/- Hydroxyurée
- Ciclosporine
- Anti IL-5/IL-5R ?

AUTRES SHE

SHE LYMPHOIDES

1^{ère} ligne: Corticoïdes

**2^{ème} ligne (ou 1^{ère} ligne
si CI/intolérance aux
corticoïdes)**

- PEG-INF α
- Ciclosporine
- Anti IL-5/IL-5R ?

SHE IDIOPATHIQUES (atteinte multi- organe)

1^{ère} ligne: Corticoïdes

**2^{ème} ligne (ou 1^{ère} ligne
si CI/intolérance
aux corticoïdes)**

- PEG-INF α
- +/- Hydroxyurée
- Ciclosporine
- Anti IL-5/IL-5R ?

SHE IDIOPATHIQUES (atteinte mono- organe)

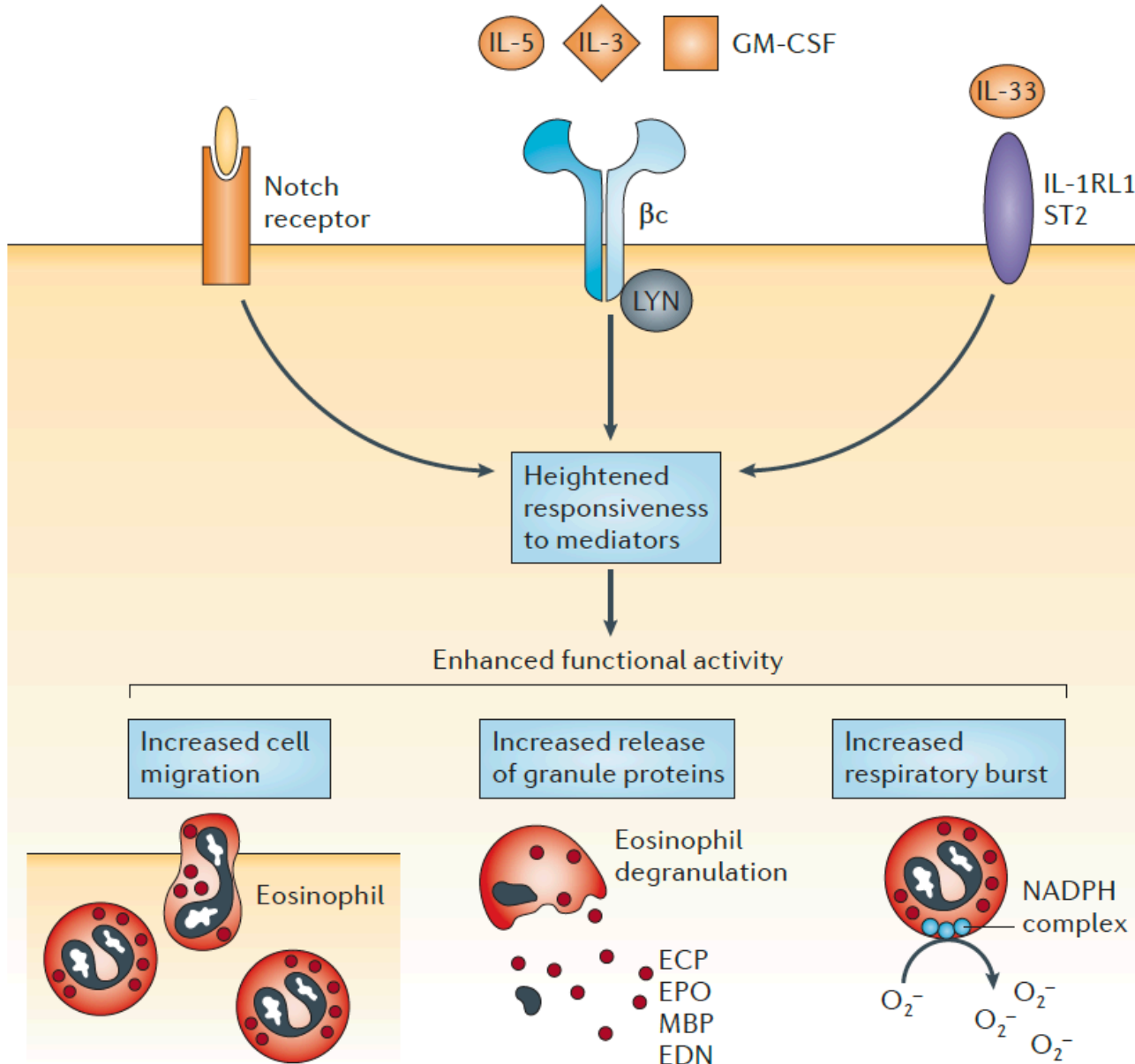
1^{ère} ligne: Corticoïdes
topiques

- inhalés,
- dermocorticoïdes
- budésonide visqueux
- budésonide

2^{ème} ligne

- Corticoïdes PO

- Efficacité limitée dans le temps
- Beaucoup d'arrêt de traitement pour intolérance
- Pas de traitement ciblé en dehors de l'imatinib



IL-5



- **Différenciation**
- **Adhésion**
- **Migration**
- **Activation**
- **Survie**

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Cible	IL-5	IL-5	IL-5Ra
Anticorps (origine)	IgG1k humanisé (murine 2B6)	IgG4k humanisé (rat 39D10)	IgG1k humanisé afucosylé
t_{1/2}	20 jours	30 jours	16 jours
Development	AMM asthme remboursé	AMM asthme Non remboursé	AMM asthme Non remboursé
SHE	Phase III x 2	Non	Phase III publiée
Nom commercial	NUCALA	CINQAERO	FASENRA
Posologie	100 à 300 mg/mois SC	100 à 300mg/mois IV	30 mg/mois SC pdt 3 mois, puis 30mg/2 mois



MEPOLIZUMAB

- Mepolizumab (Rothenberg NEJM 2008, Roufosse JACI 2010, Roufosse JACI 2013)

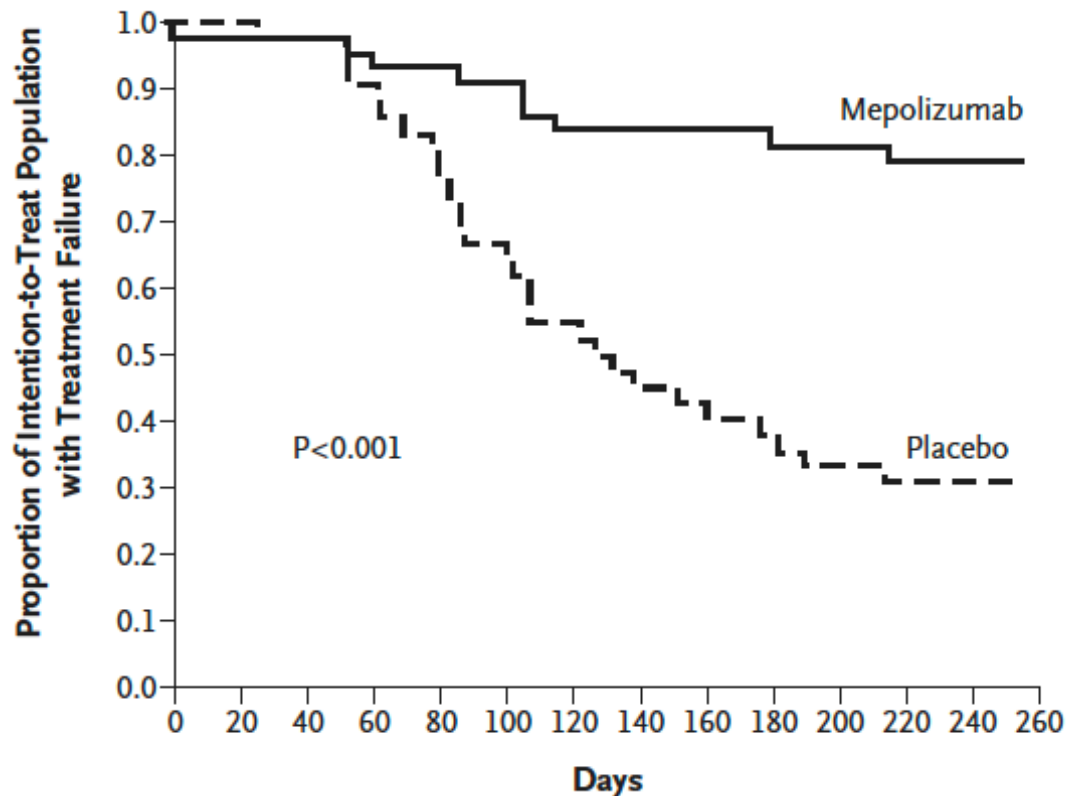
The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 20, 2008

VOL. 358 NO. 12

Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome
with Mepolizumab

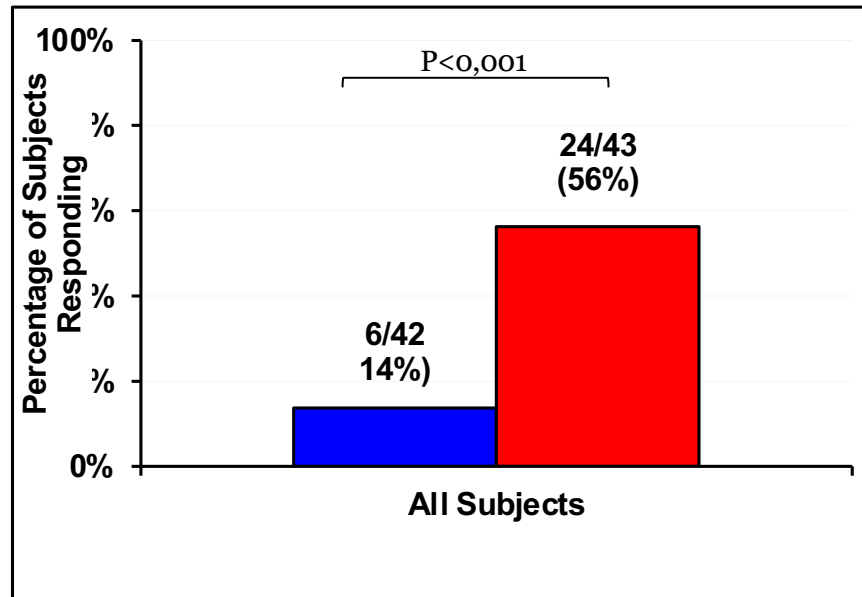


LE MEPOLIZUMAB
PERMET UNE EPARGNE
CORTISONIQUE
SIGNIFICATIVE DANS
LES SHE
CORTICOSENSIBLES
ET
CORTICODEPENDANTS
F/P-

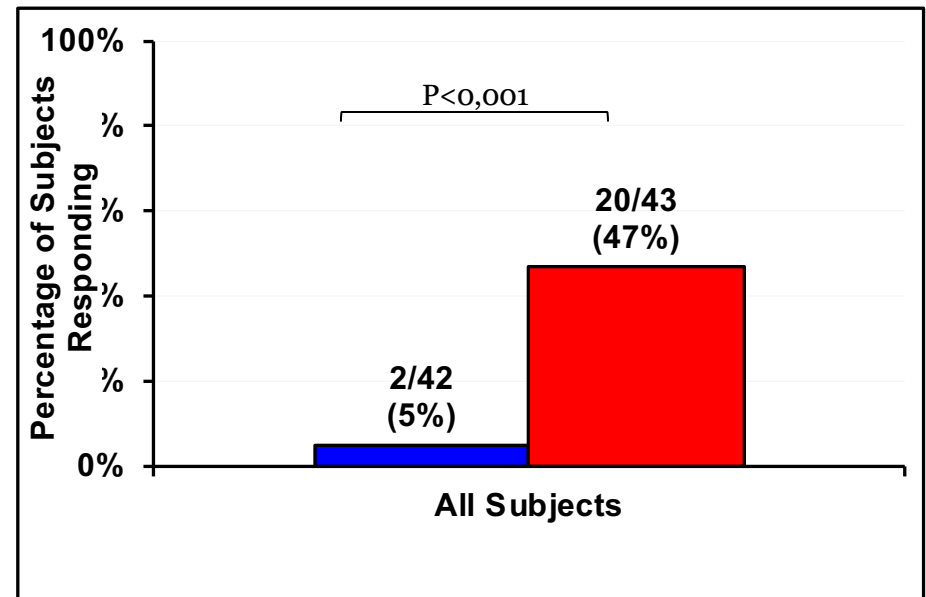


MEPOLIZUMAB

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



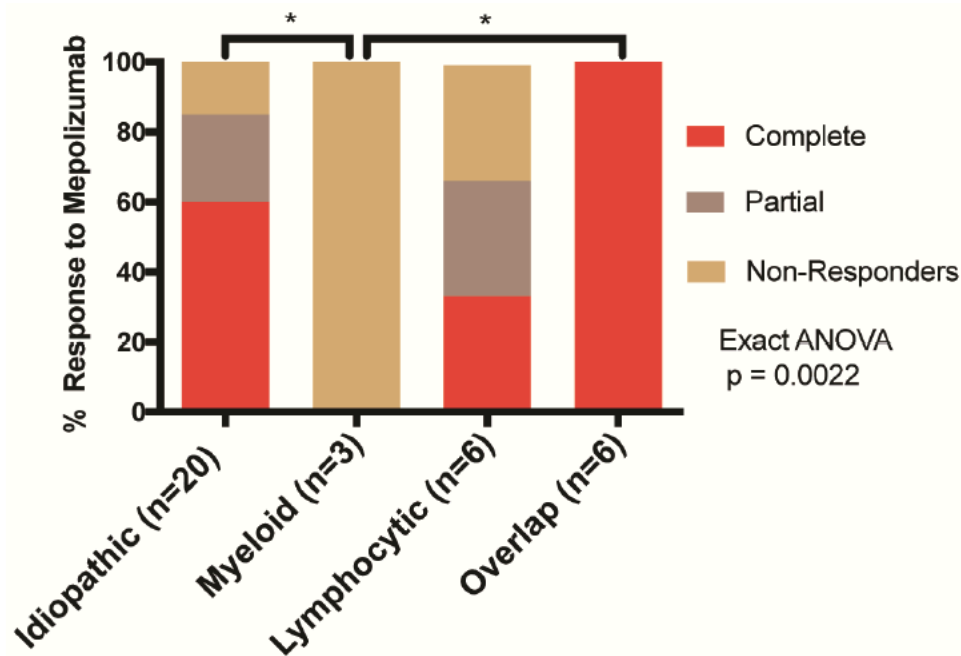
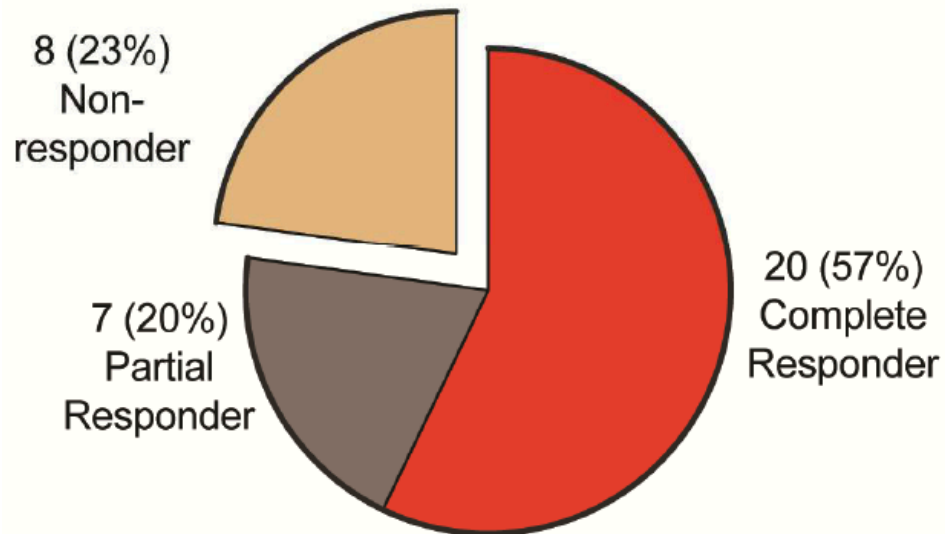
% patients ayant arrêté les
corticoïdes durant l'étude et ayant
terminé l'étude sans corticoïdes



CRITERES POST-HOC



EFFICACITE DU MEPOLIZUMAB : EXPERIENCE DU NIH; n=35



PARAMETRES ASSOCIES A UNE REPONSE AU MEPOLIZUMAB:

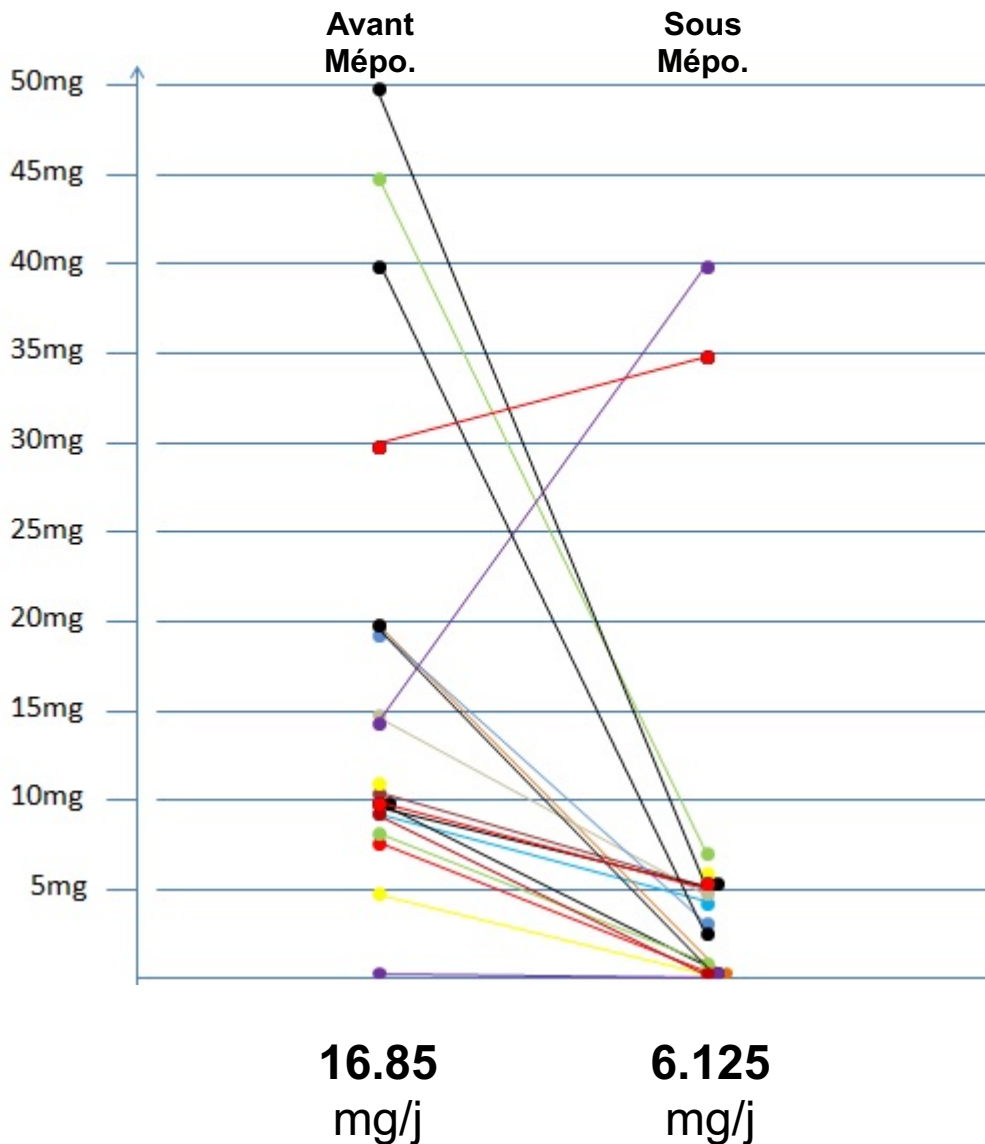
- chiffres bas de PNE (5 vs 13 G/L)
- Réponse aux corticoïdes
- Atteinte pulmonaire
- IL-5 ↗
- Variant de SHE



EFFICACITE DU MEPOLIZUMAB : EXPERIENCE à FOCH ; n=20

Subran SNFMI 2016

DOSE (mg/j) DE PREDNISONNE



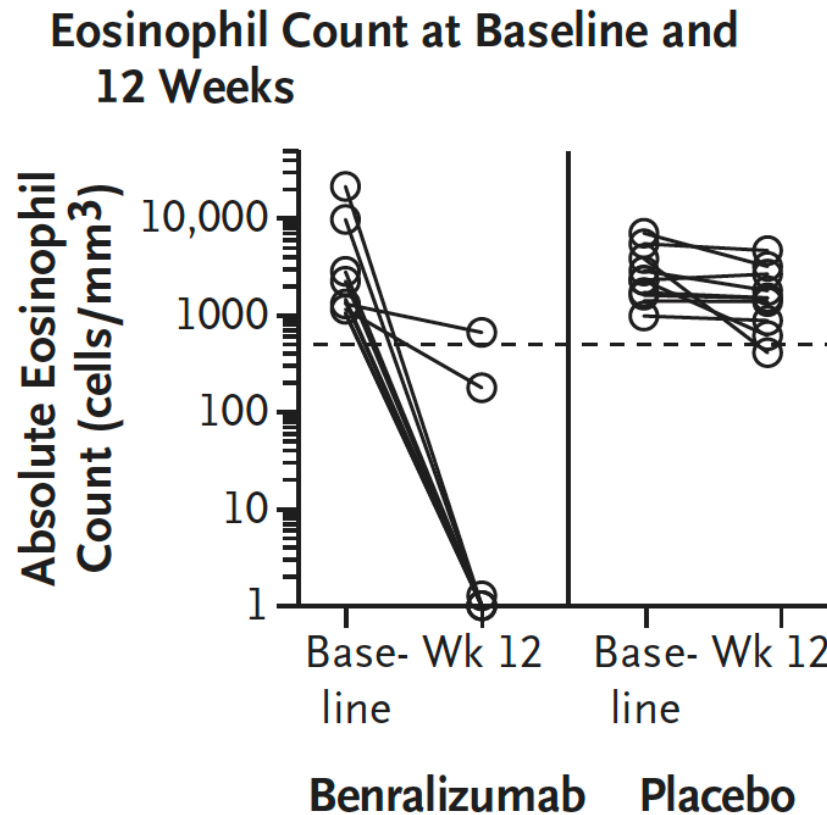
	Total (n=20)	Sous groupe longue durée (n=10)
Suivi	6,6 ans (ext 1 – 11 ans)	8,9 ans (ext 8– 11 ans)
Nbre injection	24,8 (4-58)	35 (26-48)
↘ dose pred (mg/j)	- 10,6	-16,25
Prednisone < 10mg/j	18 (90%)	10 (100%)
Arrêt Prednisone	8 (40%)	4 (40%)
Délai entre perf.	3,7 mois	3,9 mois



- **Bonne tolérance à long terme**
 - **Efficacité conservée au long cours**
- Taux de maintenance thérapeutique élevé (60-80%)
- Seul les PNE et les basophiles expriment le récepteur à IL5
 - Etude HES 200622 en cours – France 1^{er} centre recruteur dans le monde

Etude randomisée vs placebo 10 vs 10 (NIH-AstraZeneca)

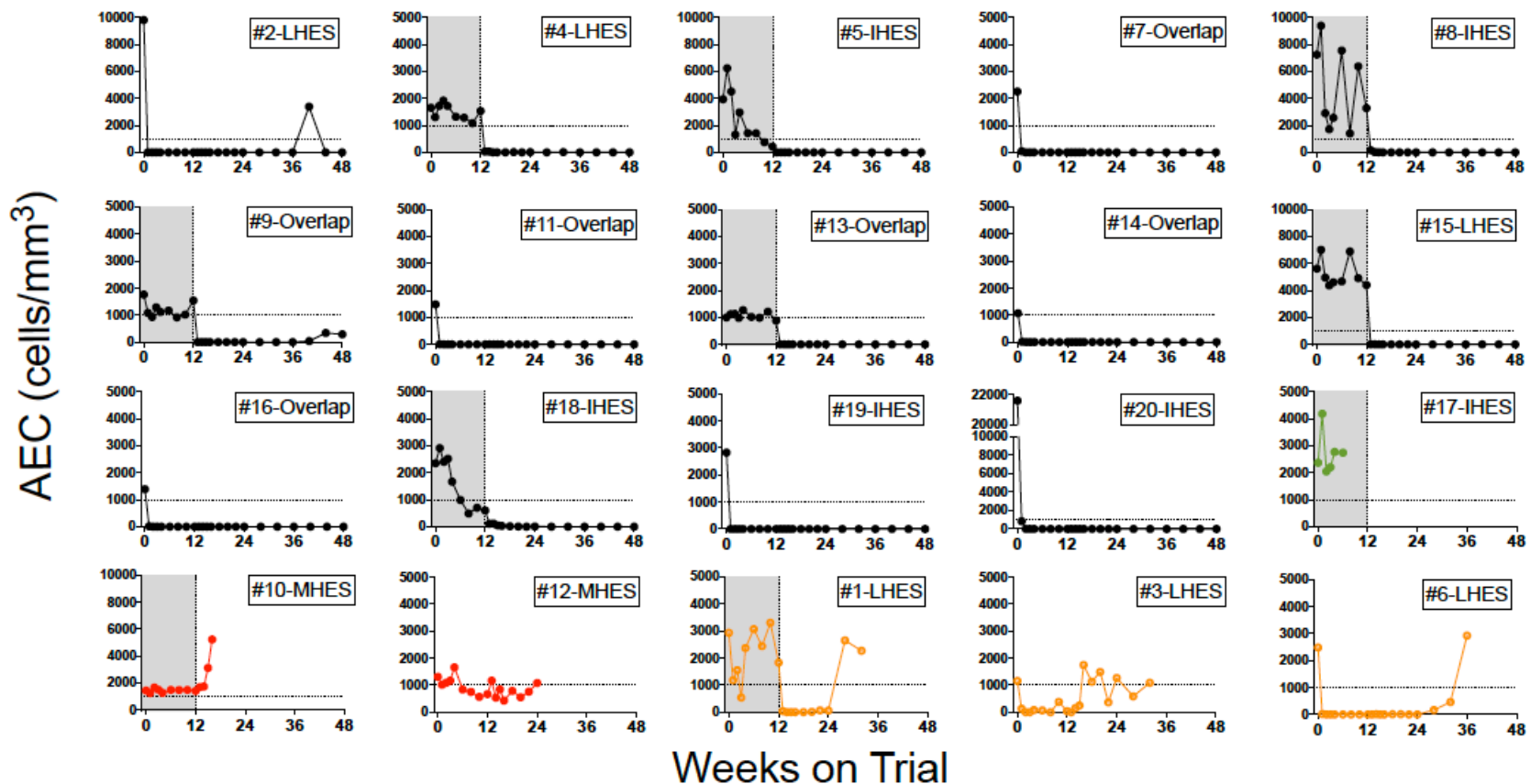
Efficace sur l'éosinophilie à S12 vs placebo



Etude randomisée vs placebo 10 vs 10 (NIH-AstraZeneca)

Efficace sur l'éosinophilie à S48 (réponse 14/20)

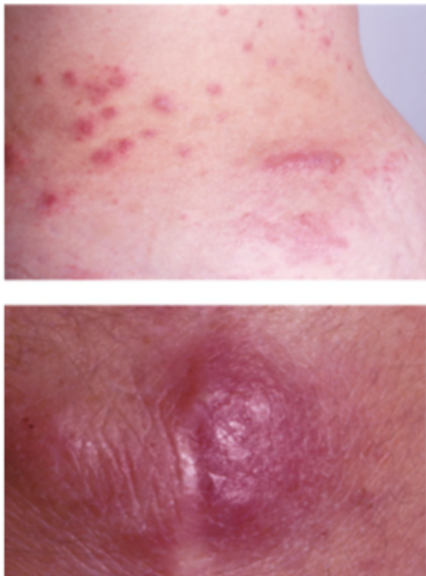
Figure S2. Longitudinal suppression of AEC in response to benralizumab



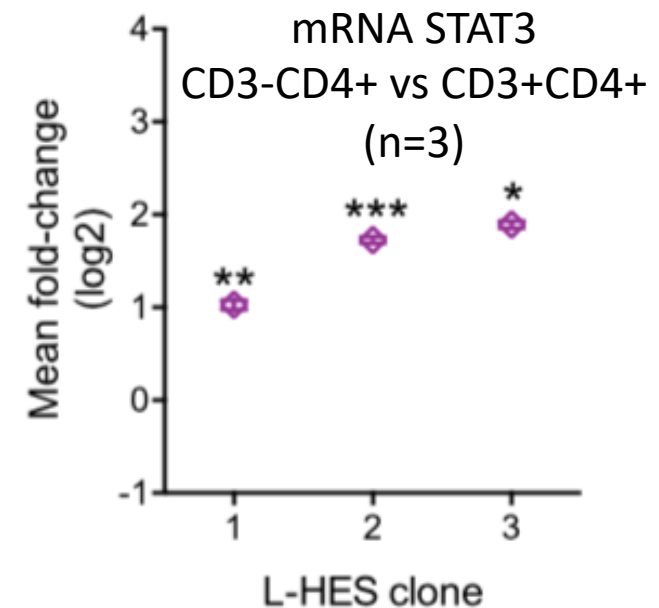
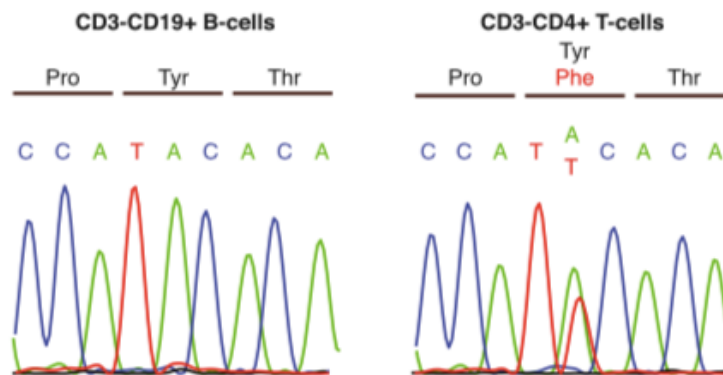
- ✓ Réduction de l'éosinophilie tissulaire (Moelle-tube digestif)
- ✓ Réduction des autres traitements de fond a S48 (8/14)
- ✓ Bonne tolérance

Identification of a gain-of-function *STAT3* mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome

Sarah Walker,¹ Chen Wang,² Trent Walradt,² Bok Sil Hong,² Justin R. Tanner,³ Jonathan L. Levinsohn,² Gerald Goh,⁴ Antonio Subtil,² Stuart R. Lessin,⁵ Warren R. Heymann,^{6,7} Eric C. Vonderheid,⁸ Brett A. King,² Richard P. Lifton,⁹⁻¹¹ and Jaehyuk Choi^{2,3,12,13}



Sanger *STAT3* B vs T CD3-CD4+ (n=1)



- ✓ Mutation somatique activatrice de *STAT3* (n=1)
- ✓ Signature *STAT3* (n=3)

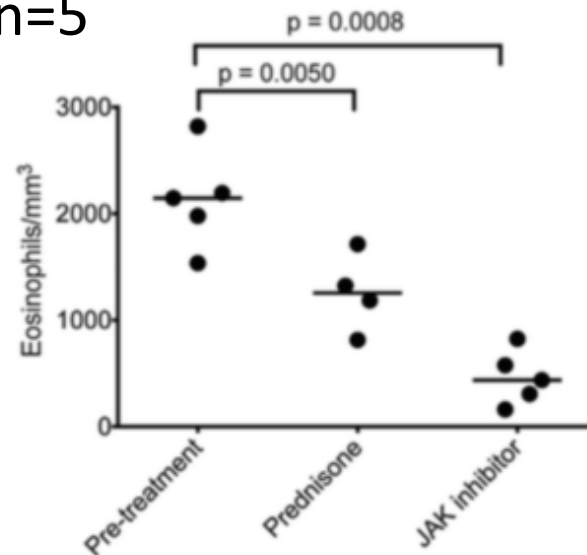
Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneous Involvement with the JAK Inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib

Journal of Investigative Dermatology (2017) 137, 951–954; doi:10.1016/j.jid.2016.10.044

Inhibiteurs JAK-STAT: Tofacitinib (n=4) -
Ruxolitinib (n=1)

Réponse hématologique n=5

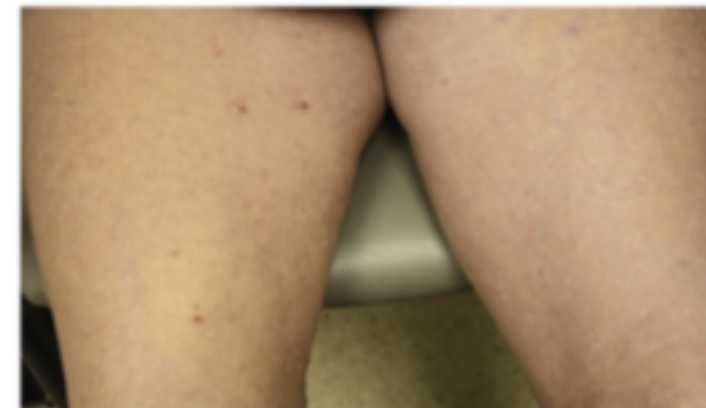
Réponse clinique: n=5



b Prior to treatment



Treatment with tofacitinib





ALEMTUZUMAB

Long-Term Follow-Up of Patients With Hypereosinophilic Syndrome Treated With Alemtuzumab, an Anti-CD52 Antibody

Paolo Strati, Jorge Cortes, Stefan Faderl, Hagop Kantarjian, Srdan Verstovsek

Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2013

✓ CD52 exprimé

sur les PNE

✓ Action anti LyT

Table 1 Patient Baseline Characteristics

	Median (range), Number (%)
Age, y	51 (26-81)
Sex, No.	
Men	8 (67%)
Women	4 (33%)
Previous Treatments, No.	2 (1-4)
Absolute Eosinophil Count, K/uL	5.8 (1-40)
Eosinophil Count (%)	24 (7-74)
White Blood Cell Count, K/uL	18 (6.9-113)
Hemoglobin, g/dL	12 (8.8-15.9)
Abnormal Karyotype, No.	3 (25%)



- **10 RHC, 2 RHP**
- Délai de réponse : 1 semaine (0 - 5 sem)
- Durée de réponse 66 semaines (11 - 73 sem)
- **92% (11/12) de rechutes (dont 1/12 en maintenance)**
 - 2 décès
 - → 3 traitements « alternatifs »
 - → **6 reprises d'alemtuzumab → 5 RHC**
- Effets indésirables infectieux +++



ANTICOAGULANT ET SHE

HEMOSTASIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY

The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states

Jian-Guo Wang, Shawn A. Mahmud, Jacob A. Thompson, Jian-Guo Geng, Nigel S. Key, and Arne Slungaard

- Thromboses veineuses superficielles
 - TVP-EP
 - Budd Chiari
 - Vascularite/vasculopathie
 - Mais surtout les embolies d'origines cardiaques ++++
- 
- HBPM
 - AVK
 - Aspirine

- Imatinib 400mg/j
- Autres ITK (sorafenib, midaustaurine, dasatinib, nilotinib)
- Alemtuzumab
- 2CDA-Fludarabine
- Etoposide, Vincristine, Aracytine
- Methotrexate
- Romidepsin
- Ruxolitinib, Tofacitinib
- Lenalidomide
- Allogreffe

Romidepsin is an effective and well-tolerated therapy in CD3⁻CD4⁺ lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A case report

Gildas Baulier, MD^a, Bouchra Asli, MD^b,
Lionel Galicier, MD^c, Claire Fieschi, MD-PhD^c,
Pauline Brice, MD^d, and Marion Malphettes, MD^c



- Si « SHE » et défaillance grave, les **CORTICOIDES EN URGENCE**, quelque soit la maladie sous jacente: **1 mg/kg...ou plus**
- Traitement étiologique dès qu'un diagnostic est établi (cyclophosphamide, anti parasitaire, arrêt d'un médicament...)



TRAITEMENT DES URGENCES HYPEREOSINOHI LIQUES

Situations cortico-réfractaires menaçant le pronostic vital : Traitement séquentiel rapide tous les 3-5 jours

Hydroxyurée: 2g/j



Imatinib 400mg/j



PEG-INF α 180 ug/sem



Ciclosporine 2 à 5mg/kg/j



Alemtuzumab ou étoposide ou VCR

- Ciblant l'éosinophile

- Anti Eotaxin1/CCR3
- Siglec 8 agonists
- Anti EMR1

- Ciblant la voie Th2

- Anti IL13-IL4 (dupilimumab:
asthma, AD, nasal
polyposis)
- Anti TSLP
- Anti CRTH2
- Anti IL25-IL33



- ✖ Nouvelles armes pour les pathologies a PNE
- ✖ Meilleur profil de tolérance
- ✖ Problème du développement clinique dans des maladies rares (anti IL-5)
- ✖ Traitement des formes clonales FP- et réfractaire ?
- ✖ Nouvelles thérapies ciblées anti PNE



MOINS CHER QUE LES ITK OU LES

MONOCLONAUX

OBSERVANCE PARFAITE

DOSAGE SERIQUE SIMPLE

Effets secondaires....

British Journal of Pharmacology (2008) 155, 995–1004

© 2008 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0007–1188/08 \$32.00

www.bjpharmacol.org



RESEARCH PAPER

***trans*-Resveratrol, an extract of red wine, inhibits human eosinophil activation and degranulation**

Y Tan and LHK Lim

Inflammation and Cancer Laboratory, Department of Physiology and NUS Immunology Program, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

Remerciements

avis.cereo@gmail.com
je.kahn@hopital-foch.org
guillaume.lefevre@chru-lille.fr

CEREO

- **Annecy:** Dr Morati-Hafsaoui, Dr Alice Berezne
- **Bordeaux:** Pr Viallard
- **Foch-Surenes:** Dr JE Kahn, Dr M Groh, Dr F Ackermann
- **Lille:** Dr G Lefevre, Dr N Etienne, Pr Staumont Salle, Dr Terriou, Pr Launay, Pr Hatron, Pr Hashulla, Morschhauser,
- **Marseille:** Pr Schleinitz, Dr Ebbo
- **Nantes:** Pr Hamidou, Dr A Neel
- **Strasbourg:** Pr Martin
- Lyon: Pr Salles, Dr Khouatra, Pr Ninet, Pr Seve, Pr Cordier
- Paris: Pr Baruchel, Pr Rousselot, Pr Michel, Pr Fain, Dr Barete, Pr Sene, Pr Haroche, Pr Costedoat-Chalumeau

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. Grardel
Séquençage: S. Geffroy, Dr S. Poulain

Cytogénétique
Dr C. Roche-Lestienne

Plate-forme de génomique
fonctionnelle U837
M Cheek, P Peyrouze