RIIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

29 et 30 SEPTEMBRE 2022

UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

IMAGE FREEPIK

Sous l'égide de :

AI2R Ile de France · aviesan alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé · CeRéMAIA · GRI · European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases · Fédération Immunologie · Imidiate · RTA Rare Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune · Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuelle et Transmissible · Société Française d'Immunologie · SFR société française de rhumatologie · SOFREMIP Rhumatologie & maladies inflammatoires pédiatriques · SNECMI

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Les stratégies anti T(h)2 en pratique quotidienne

Florence ROUFOSSE
Hôpital ERASME
Université Libre de Bruxelles

29 et 30 SEPTEMBRE 2022
UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :

CONFLITS D'INTERET

Astra Zeneca, GlaxoSmithKline: honoraires de consultance, membre de *Advisory Board* pour le développement de traitements ciblés anti-T2 dans les maladies éosinophiliques systémiques

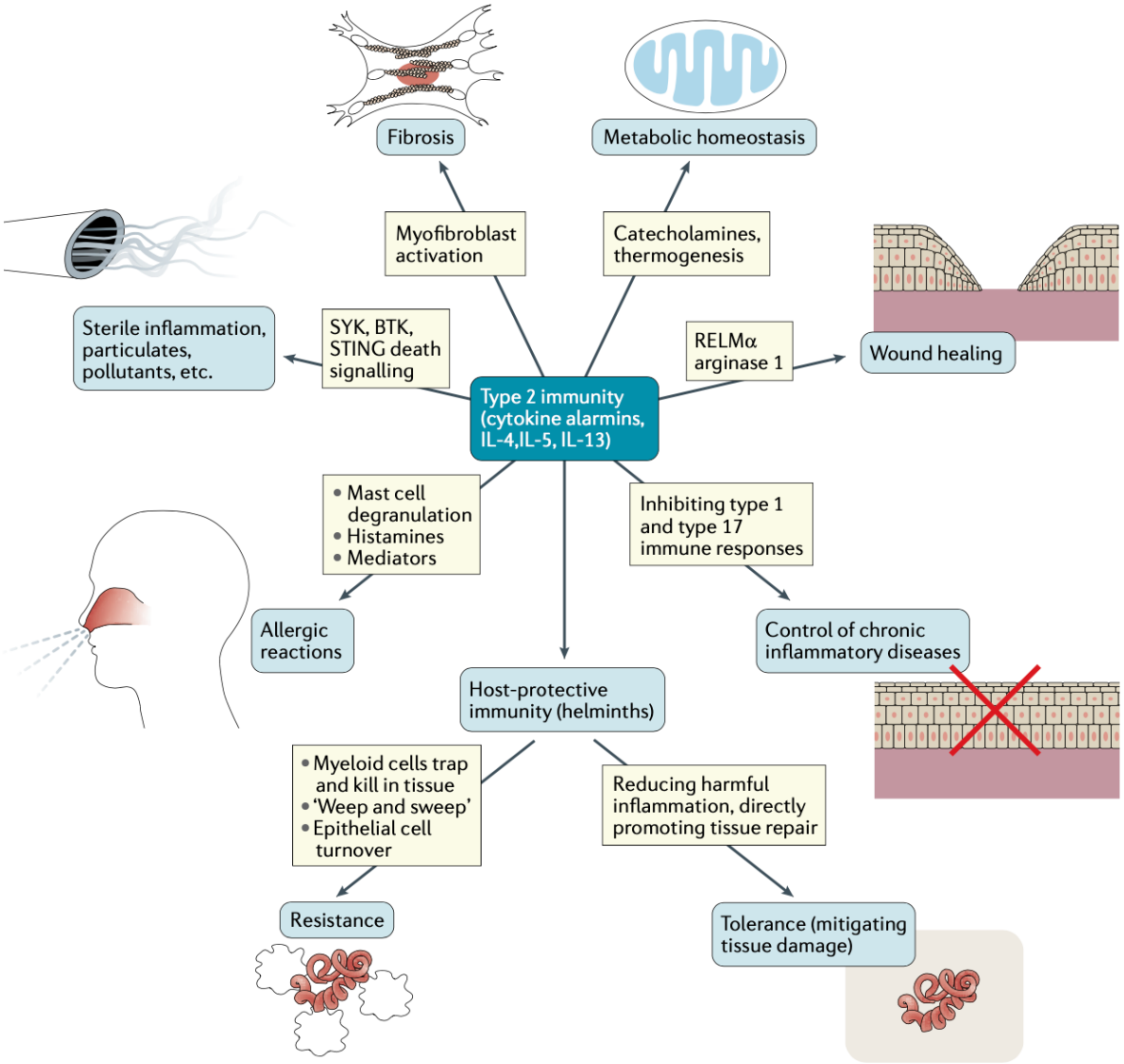
PLAN DE L'EXPOSÉ

- Définition de l'inflammation de type 2 (T2)
- Exemples de maladies T2
- Pathogenèse des maladies T2
- Objectifs thérapeutiques
- Médicaments ciblés anti-T2 approuvés
  - Asthme / Maladies systémiques éosinophiliques (SHE / GEPA)
  - Mécanisme d'action
  - Bénéfices observés et effets indésirables
- SHE et GEPA: utilisation pratique des Ac anti-IL-5
- Incertitudes, et Développements futurs

Définition de l'inflammation de type 2 (T2)

- Présence et rôle central des cytokines IL-4, IL-5, IL-13
- Effets sur nombreux types cellulaires* médiés par ces cytokines

* Cellules immunes et non-immunes



Gause et al, Nat Rev Immunol 2020

Maladies associées à une inflammation T2

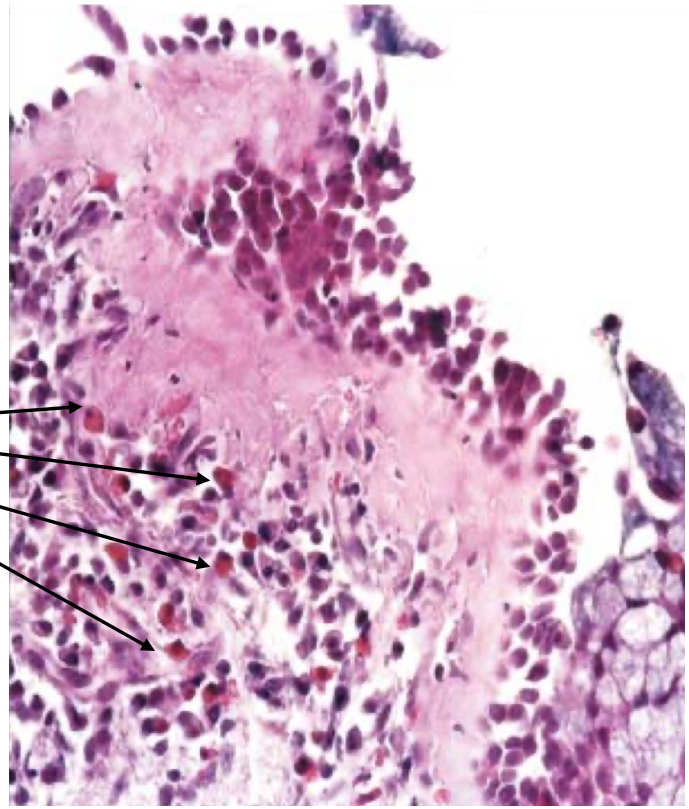
- Maladies fréquentes
  - Asthme*
  - Dermatite atopique
  - Allergies alimentaires
  - (Rhino-)Sinusopathie chronique … … …
- Maladies (plus) rares
  - Oesophagite à éosinophiles
  - Syndrome hyperéosinophilique (SHE)*
  - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)
  - Immunodéficiences primaires … … …

* Certaines variantes phénotypiques et/ou moléculaires

Caractéristiques fréquentes des maladies T2

- Éosinophilie sanguine et/ou tissulaire*
- Élévation des IgE (IgG4)
- *Allergic effector unit* (mastocytes-éosinophiles)

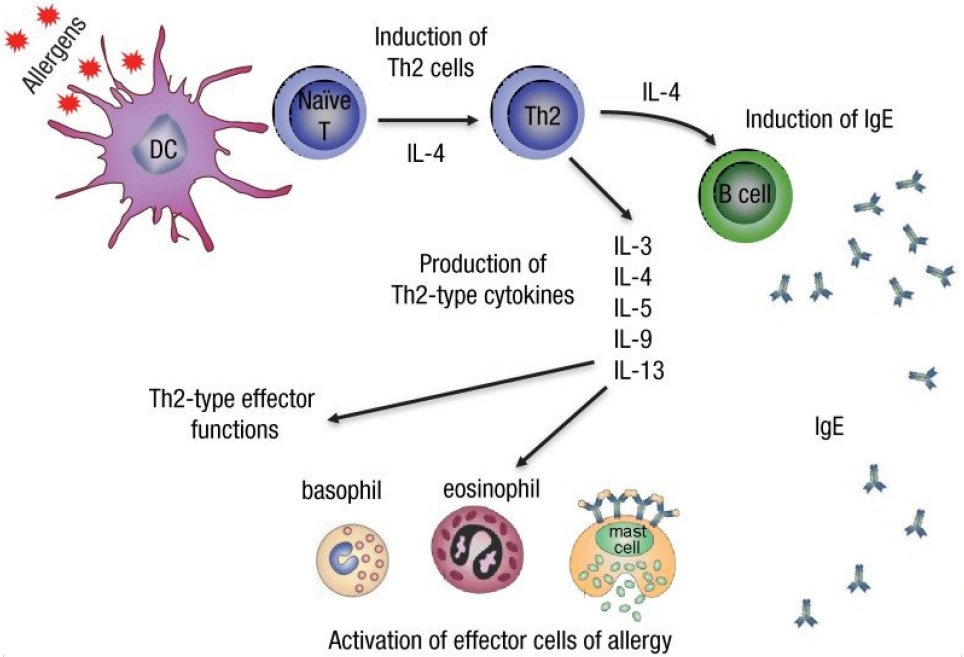
Eosinophiles

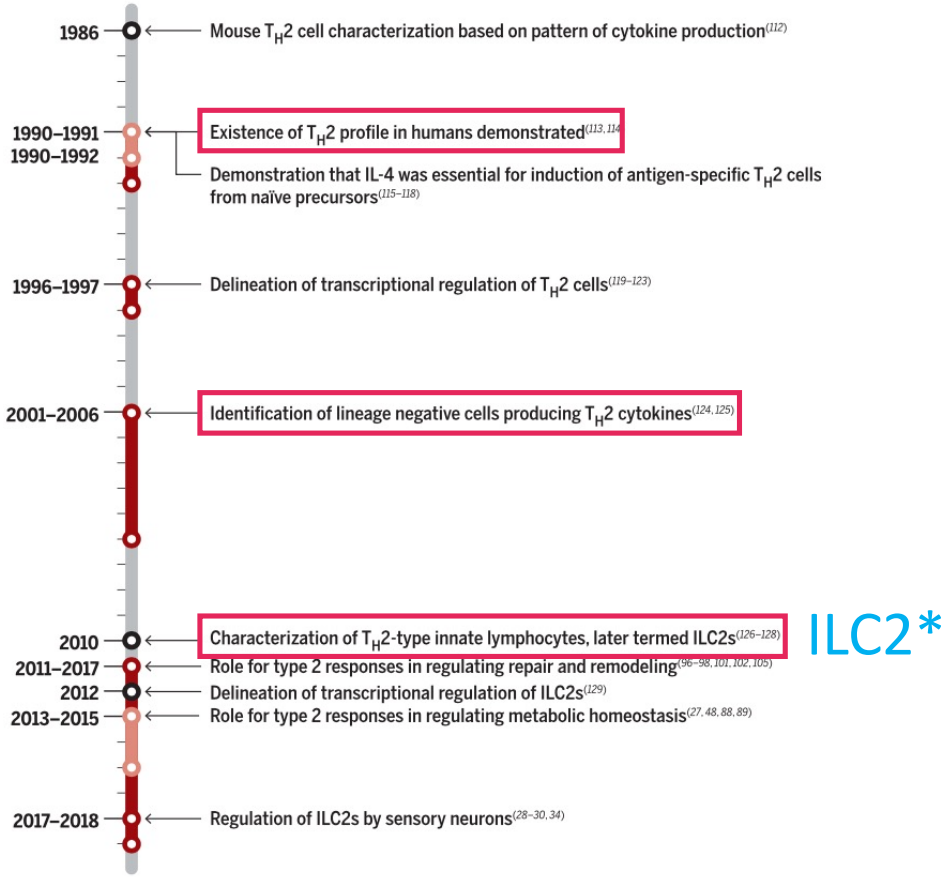


Les cytokines et cellules qui caractérisent une réponse T2 sont rarement isolées (présence de lymphocytes T/B, de cytokines de type 1 et de type 17), mais leur présence dominante définit l'inflammation T2

*en association avec mastocytes, lymphocytes, neutrophiles dans proportions variables

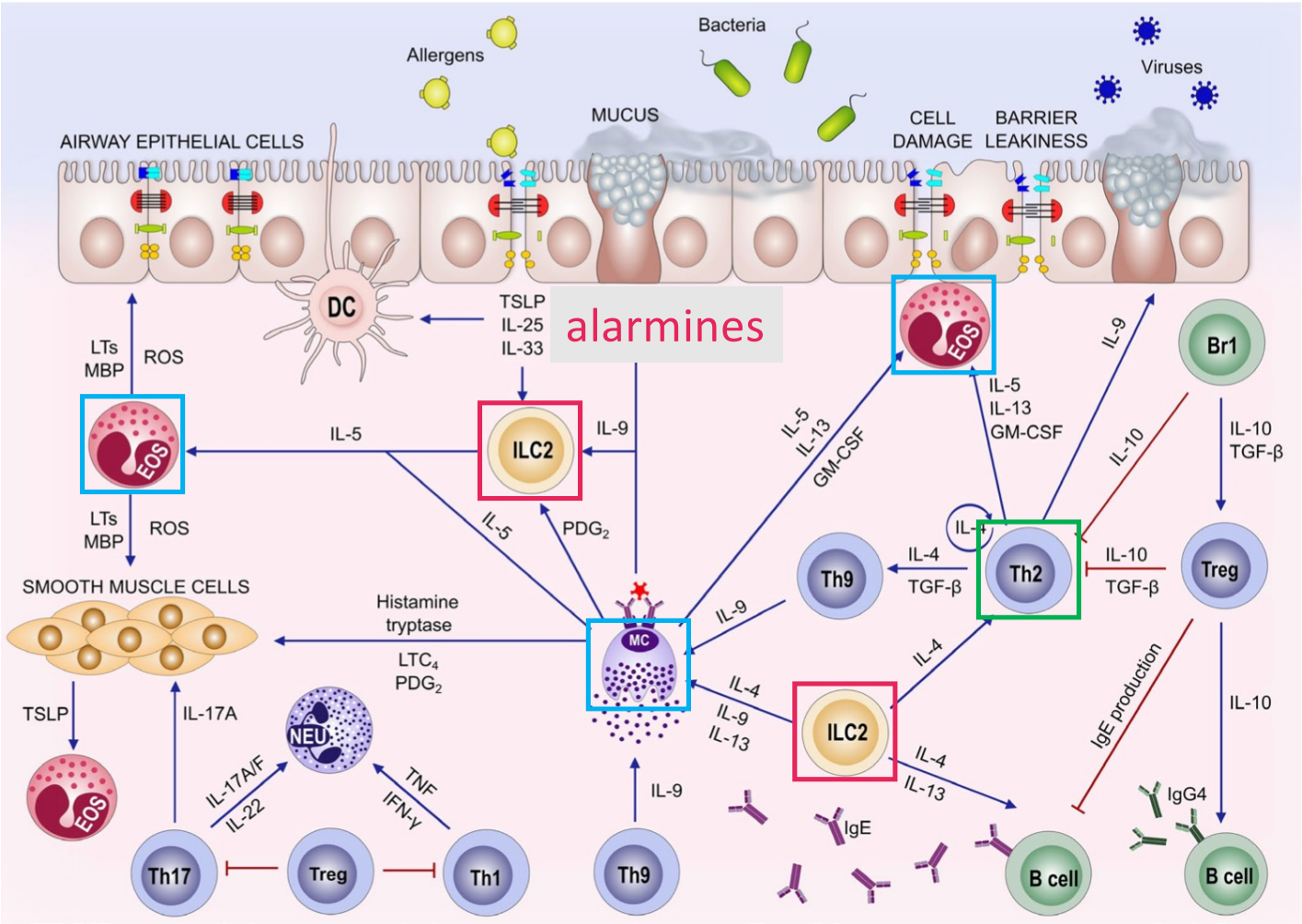
Evolution du concept de la réponse T(h)2





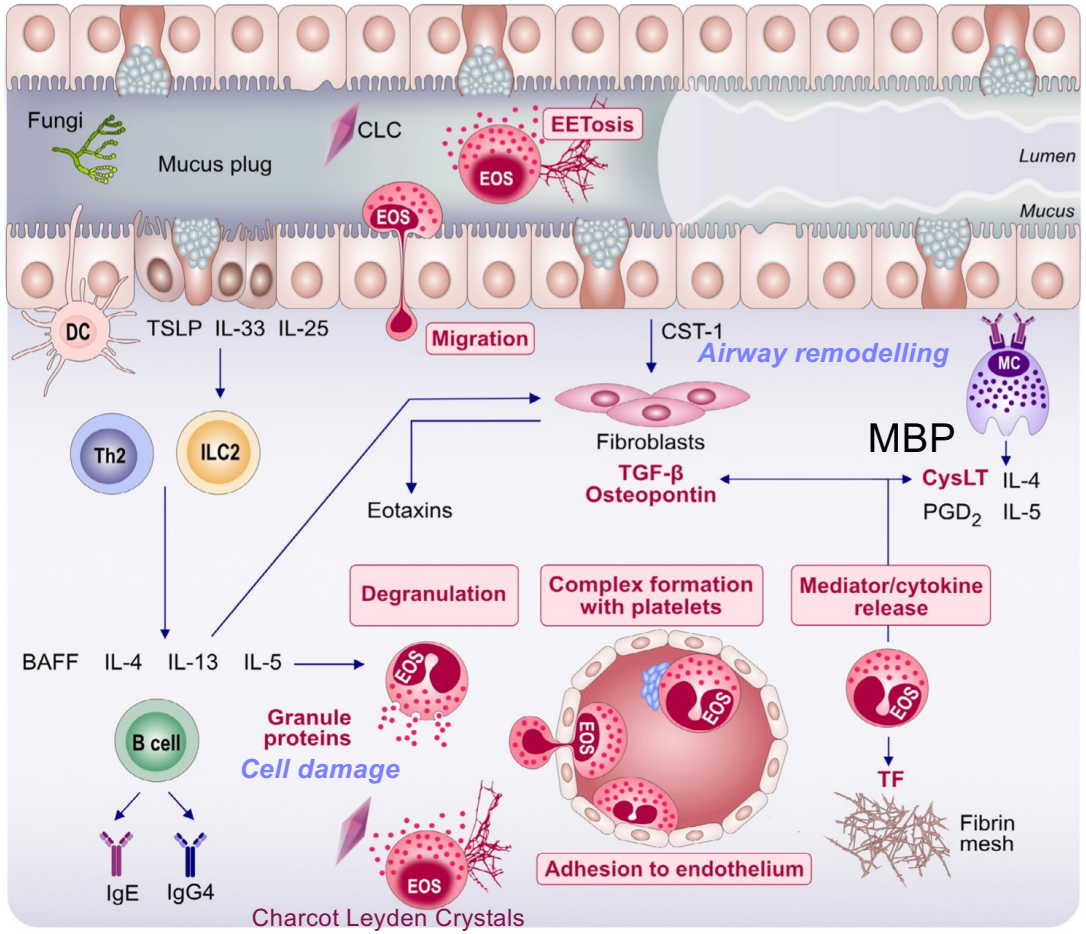
*cellules lymphoïdes innées de type 2

Lloyd & Snelgrove, Sci Immunol 2018



Akdis et al, Allergy 2019;74:2293

Les éosinophiles: cellules effectrices des réponses T2



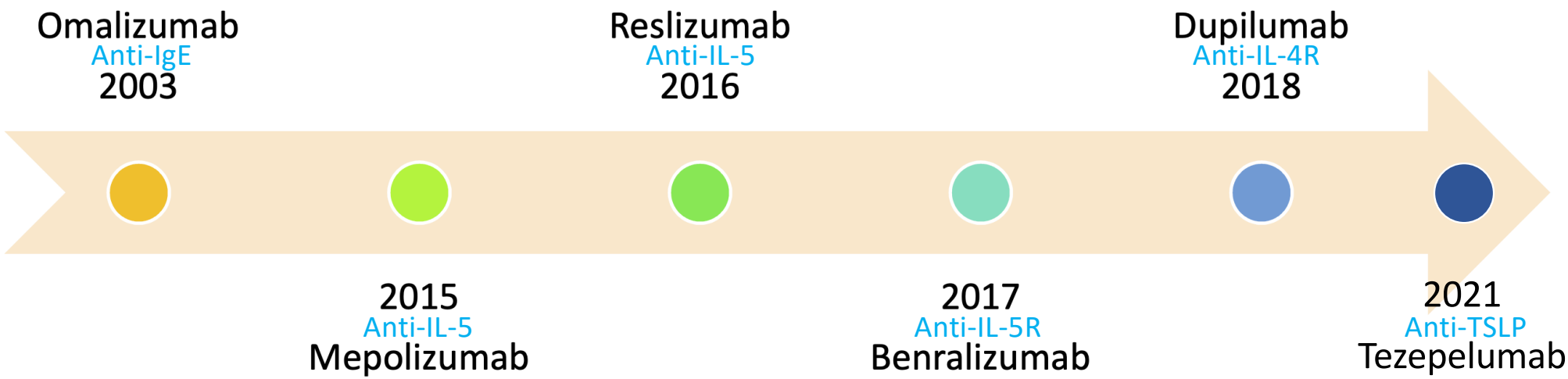
Asano et al, Allergy. 2020;75:3087

Maladies de type T2: Objectifs thérapeutiques

- Réduire l'inflammation de type 2
  - ✓Réduire éosinophilie sanguine sanguine et tissulaire
  - ✓Réduire l'activation/dégranulation des mastocytes
  - ✓Réduire la production d'IgE
  - ✓Réduire l'activation des ILC2, des LT Th2
- Réduire les symptômes, la morbidité, la mortalité liées à la maladie
- Réduire le recours aux traitements systémiques délétères (corticostéroïdes)
- Réverser la cascade d'événements aboutissant à l'inflammation de type 2 (rémission, guérison)

Médicaments ciblés anti-T2 approuvés

FDA: asthme



Adapted from Journal of Asthma and Allergy 2019;12: 415

Maladies éosinophiliques systémiques

- Syndrome hyperéosinophilique

  Hyperéosinophilie sanguine (> 1.5 G/L) et tissulaire persistante (observée à au moins 2 reprises, espacées d'au moins 2 semaines*), associée à des dommages tissulaires structurelles et/ou fonctionnelles qui sont médiés directement par les éosinophiles

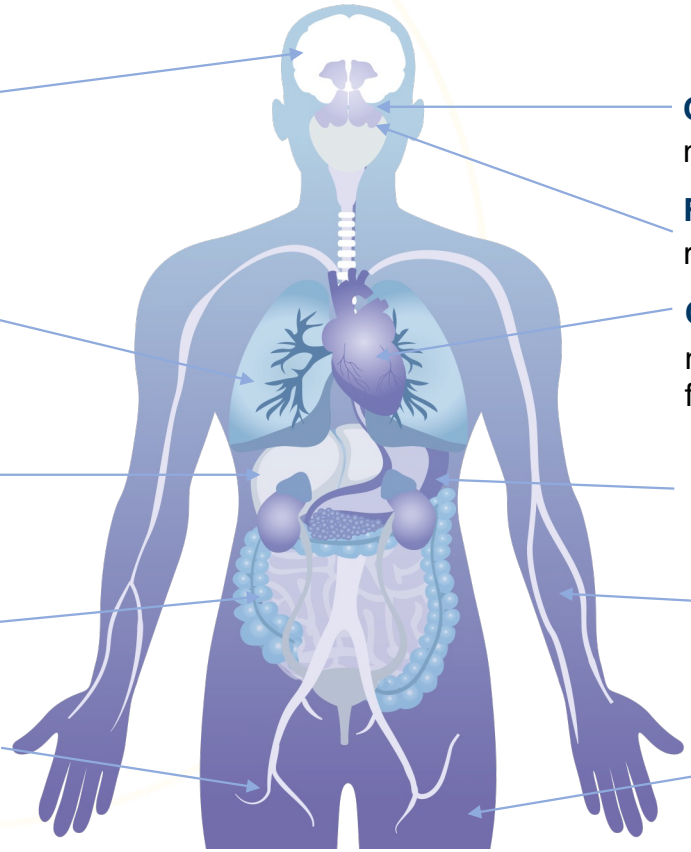
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

  Pathologie associant généralement un asthme d'apparition tardive, une rhino-sinusopathie chronique, une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire notamment pulmonaire, et une vasculite des vaisseaux de petit (et moyen) calibre

  - Présence d'ANCA dans 35-40% des cas

*nouvel intervalle défini par le groupe ICOG-Eo, révisions du consensus soumises au journal *Allergy*

Syndrome hyperéosinophilique



Général
fatigue, myalgies, amaigrissement, pyrexie

Neurologique
AVC embolique, encephalite, neuropathie périphérique

Oculaire
micro-embols rétiniens, inflammation choroïdienne

Fosses nasales - Sinus
rhino-sinusite chronique, polypose

Pulmonaire
asthme, infiltrats éosinos, fibrose

Cardiaque
myocardite, péricardite, thrombus intracavitaire, fibrose sous-endocardique, dégâts valvulaires

Hépatique
hépatite, cholangite

Splénique
splénomégalie

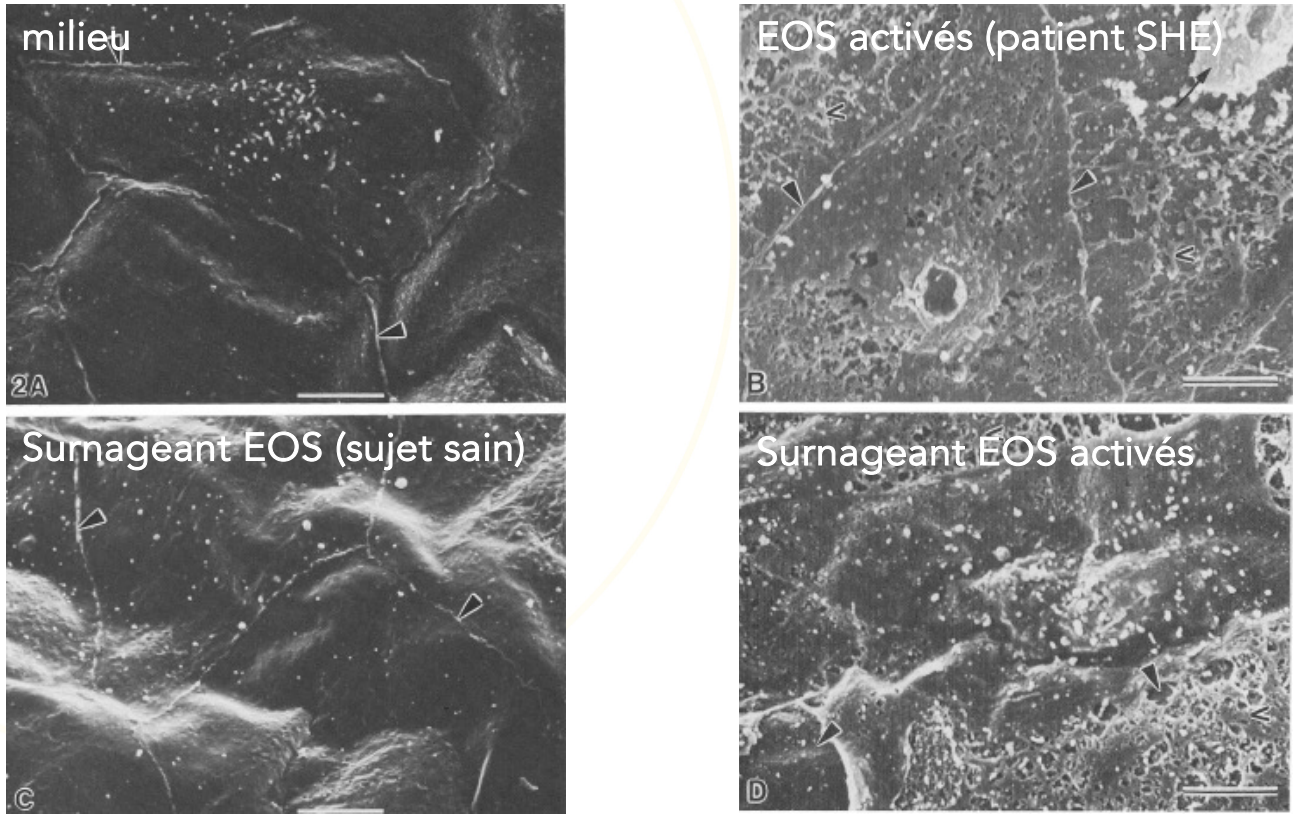
Digestif
(gastro-)entérite, colite

Dermatologique
prurit, eczéma, dermatite, urticaire, érythrodermie

Vasculaire
thrombose art/vein, dégâts microvasculaires, vasculite

Tissus mous - Rheumatologique
angioedème, fasciite, myosite, (téno-)synovite, arthralgies/arthrite

Rôle direct des éosinophiles dans complications

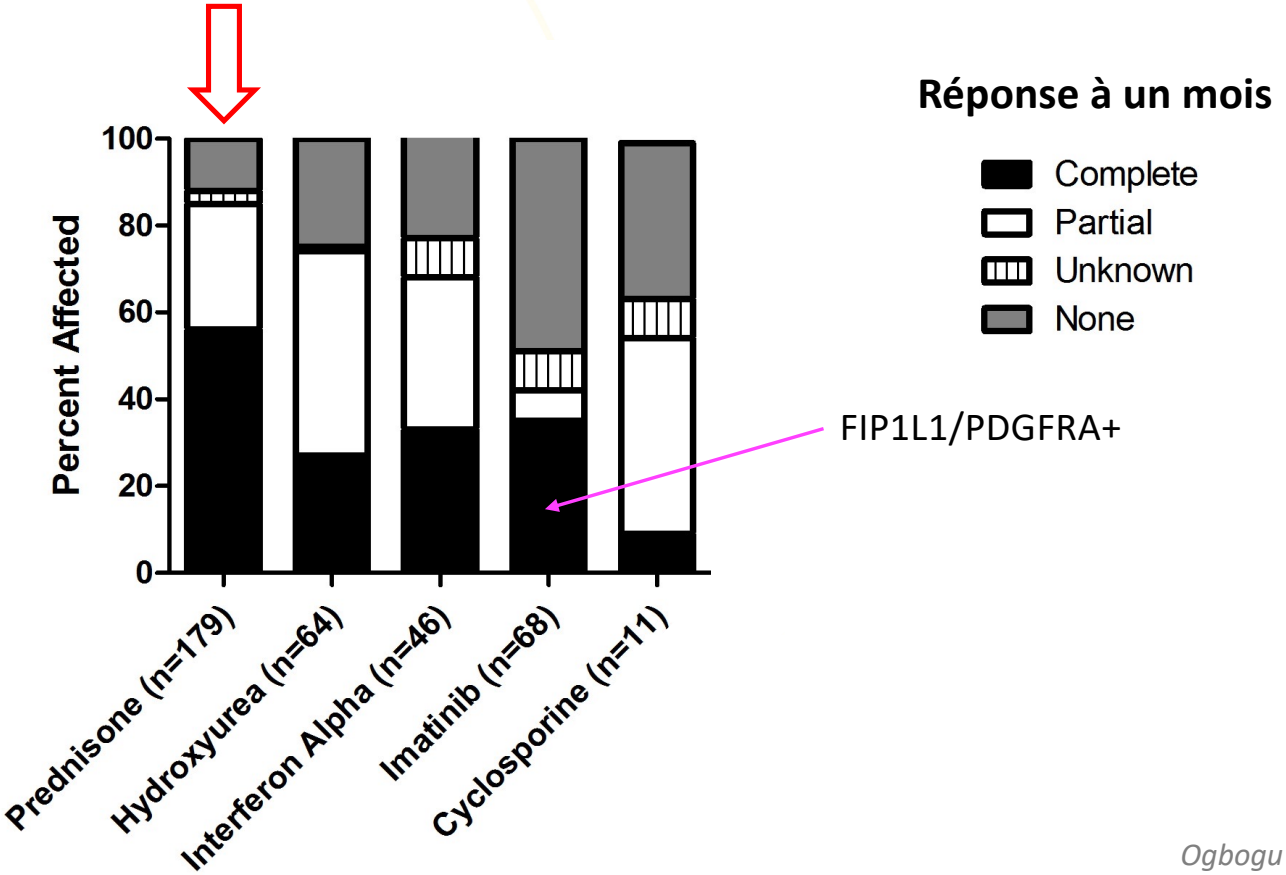


Shah, Circulation 1990; 81: 1081

Syndrome hyperéosinophilique

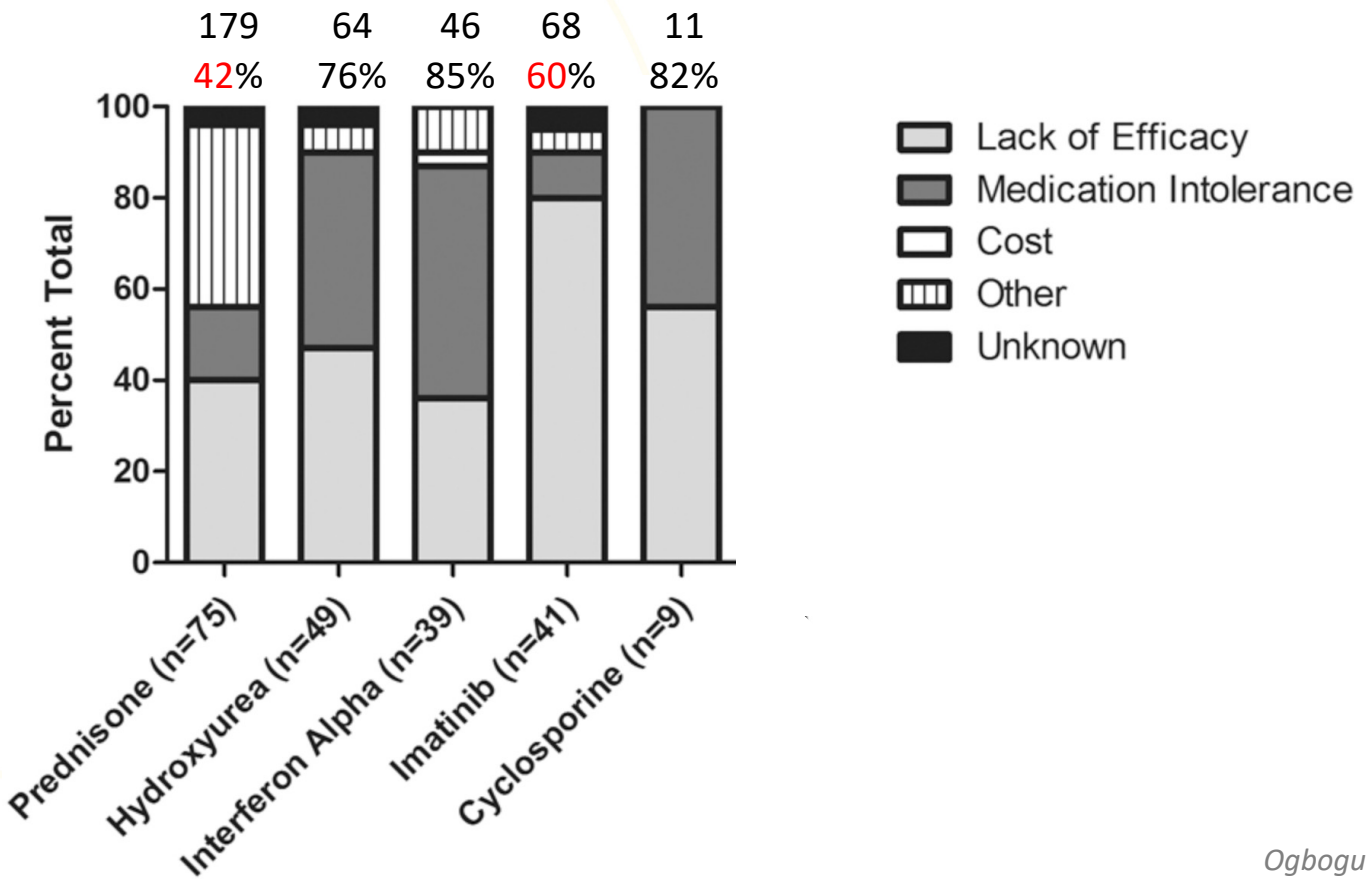
- Variants pathogéniques
  - Hyperéosinophilie clonale (réarrangement FIP1L1-PDGFRA ++) > TKI
  - Hyperéosinophilie réactionnelle (variant lymphoïde)
  - Pas d'explication à l'hyperéosinophilie (idiopathique)
- Cours naturel de la maladie
  - Évolution par poussées (typique des formes organe-spécifiques), chronique, ou progressive (plus ou moins rapidement)
- Traitement classique du SHE non-clonal
  - Corticostéroïdes systémiques
  - Traitements cytotoxiques (hydroxyurée), immuno-modulateurs (interferon-α) ou immuno-suppresseurs (MMF, AZA, CPA, CSA …)

Taux de réponse aux traitements classiques



Ogbogu et al, JACI 2009; 124.

Taux d'interruption des traitements classiques



Ogbogu et al, JACI 2009; 124.

Maladies éosinophiliques systémiques

- Syndrome hyperéosinophilique

  Hyperéosinophilie sanguine (> 1.5 G/L) et/ou tissulaire persistante (observée à au moins 2 reprises, espacées d'au moins 2 semaines*), associée à des dommages tissulaires structurelles et/ou fonctionnelles qui sont médiés directement par les éosinophiles

- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

  Pathologie associant généralement un asthme d'apparition tardive, une rhino-sinusopathie chronique, une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire notamment pulmonaire, et une vasculite des vaisseaux de petit (et moyen) calibre
  - Présence d'ANCA dans 35-40% des cas

Cours naturel de la GEPA

Phase Prodromale	Phase Eosinophilique	Phase Vasculitique
Asthme (sévère, éosinophilique) Rhinite chronique (polypose) Sinusopathie	Hyperéosinophilie sanguine Infiltrats tissulaires éosinophiliques (poumons, cœur, intestin…)	Polyangéite nécrosante Mononévrite multiplex, vasculite cutanée, coronarite, ischémie intestinale, glumérulonéphrite …

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- **These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made**
- **Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria**

CLINICAL CRITERIA

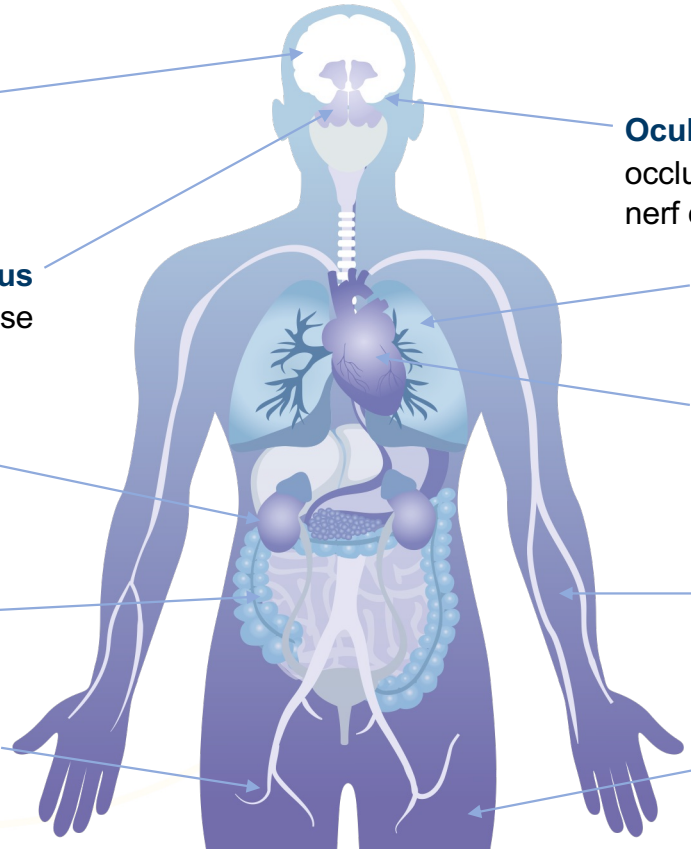
Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count ≥ 1 x10^9/liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite



Neurologique
AVC, mononévrite multiplex, polyneuropathie périphérique

Fosses nasales - Sinus
rhino-sinusite chronique, polypose

Rénal
glomérulonéphrite, IRA, (néphrite interstitielle)

Digestif
ischémie intestinale/perforation, (gastro-)entérite éosinophilique

Vasculaire
thrombose art/vein, vasculite nécrosante

Général
fatigue, myalgies, amaigrissement, pyrexie

Oculaire
occlusion artère/veine centale rétine, ischémie nerf optique

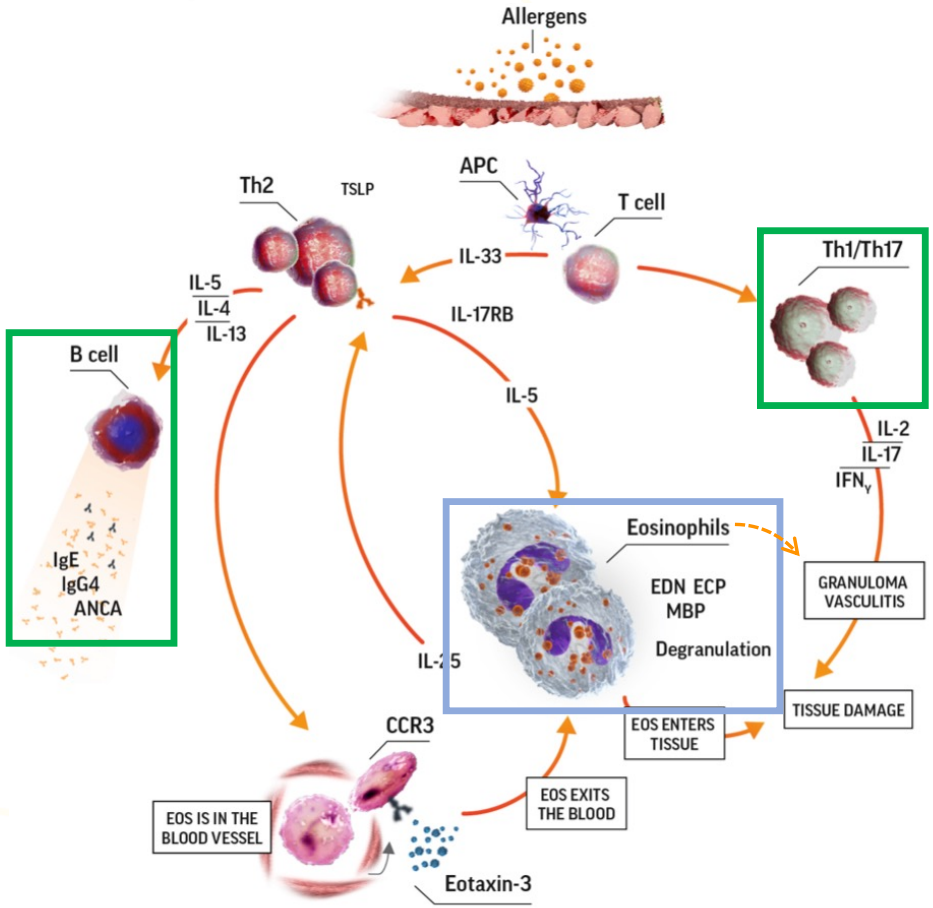
Pulmonaire
asthme, infiltrats éosinos, hémorragie alvéolaire

Cardiaque
Myocardite (éosinophilique), coronarite, péricardite, thrombus intracavitaire, fibrose sous-endocardique

Dermatologique
vasculite leucocytoclasique (purpura), urticaire

Tissus mous - Rheumatologique
arthalgies/arthrite, fasciite, myosite, synovite, arthrite

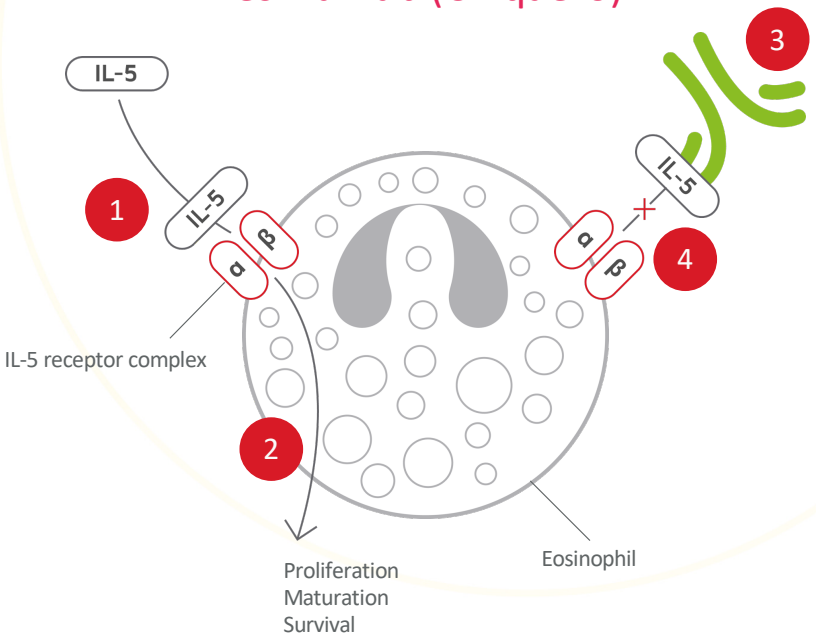
Rôle des éosinophiles dans les complications



Traitement ciblé “anti-EOSINOPHILE”

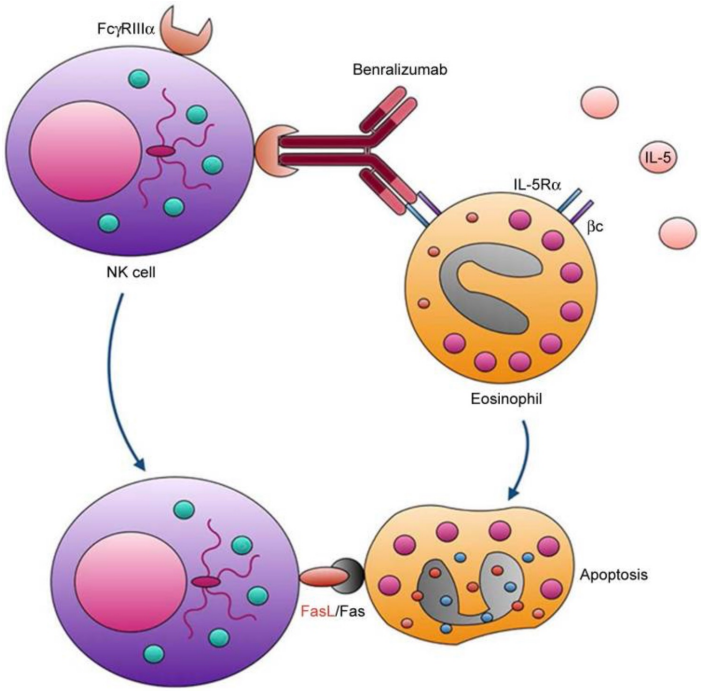
Anti-Interleukine-5

Mepolizumab (Nucala)
Reslizumab (Cinqaero)

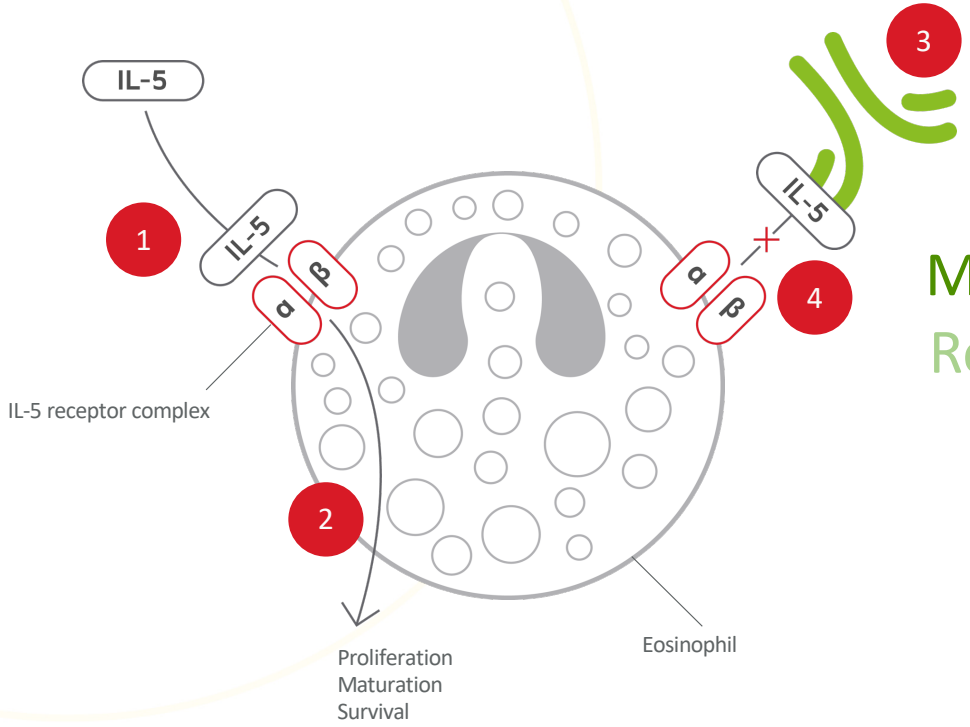


Anti-Interleukine-5 Récepteur

Benralizumab (Fasenra)



Anti-Interleukine-5



Mepolizumab (Nucala)

Reslizumab (Cinqaero)

Anti-IL-5 et Syndrome Hyperéosinophilique

≥12 years of age

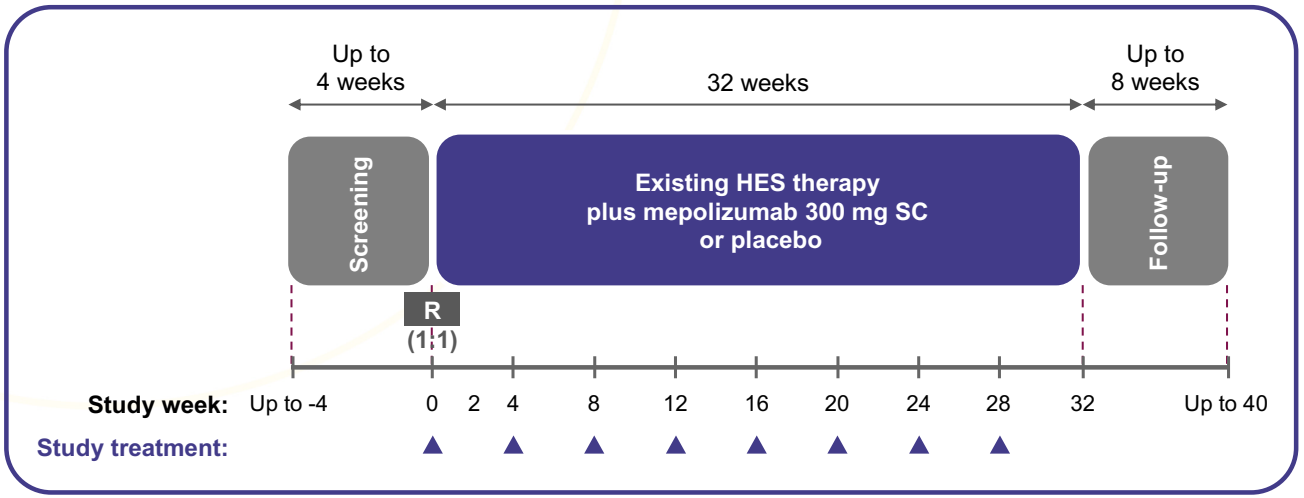
Diagnosis of *FIP1L1-PDGFRA*-negative HES*
≥6 months previously

Uncontrolled HES
≥2 flares within the past 12 months and a blood eosinophil count ≥1000 cells/µL at screening

Receiving a stable dose of HES therapy†
≥4 weeks before the baseline visit

Randomized

Double blind



Roufosse et al, JACI 2020;146:1397.

Anti-IL-5 et Syndrome Hyperéosinophilique

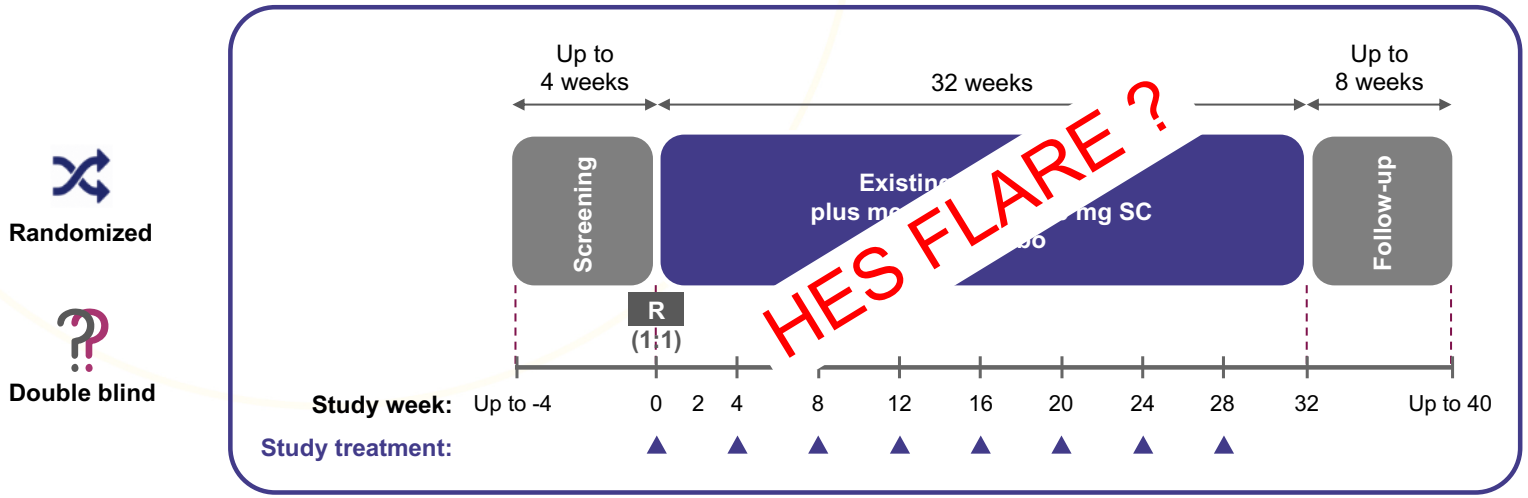
≥12 years of age

Diagnosis of *FIP1L1-PDGFRA*-negative HES*
≥6 months previously

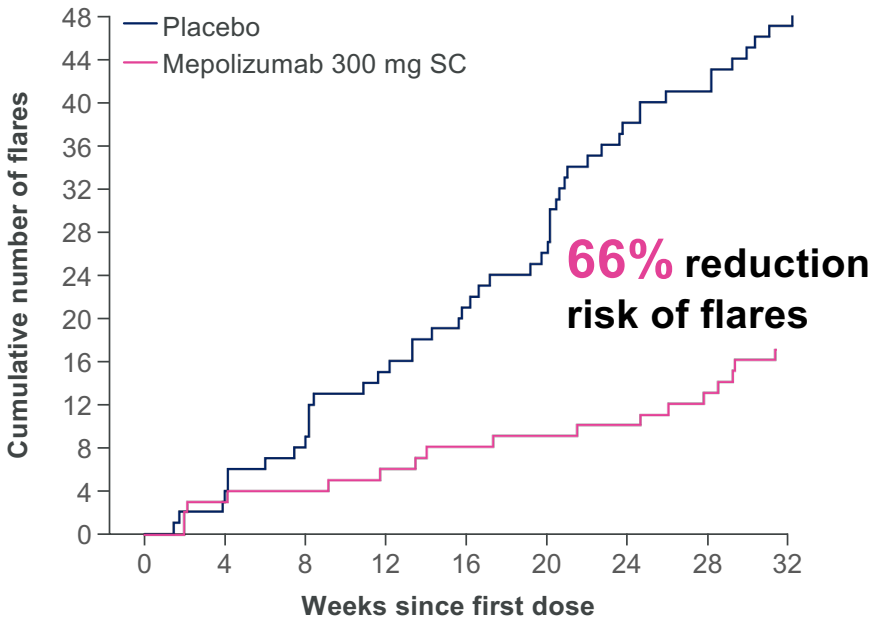
Uncontrolled HES
≥2 fl months
and a blood eosinophil count
≥1000 cells/µL at screening

ACTIVE DISEASE

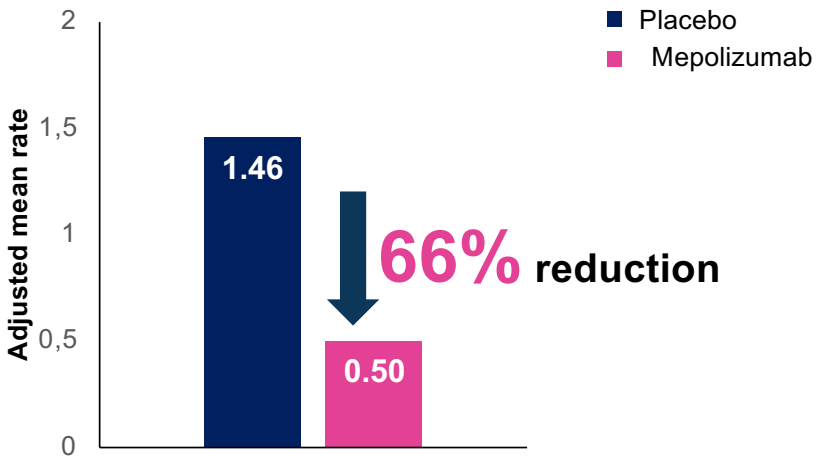
Receiving a stable dose of HES therapy†
≥4 weeks before the baseline visit



Nombre cumulatif de poussées pendant la période d'observation



Taux de poussées 'annualisé'



Rate ratio (95% CI) mepolizumab versus placebo: 0.34 (0.19, 0.63); *P*<0.001

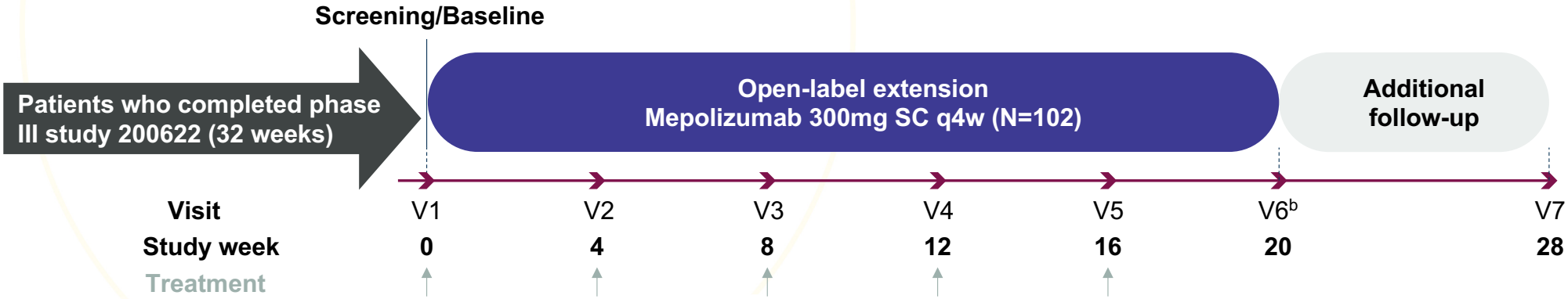
FDA Approves First Drug to Treat Group of Rare Blood Disorders in Nearly 14 Years

For Immediate Release: September 25, 2020

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Nucala (mepolizumab) for adults and children aged 12 years and older with hypereosinophilic syndrome (HES) for six months or longer without another identifiable non-blood related cause of the disease. The new indication for Nucala is the first approval for HES patients in nearly 14 years.

*

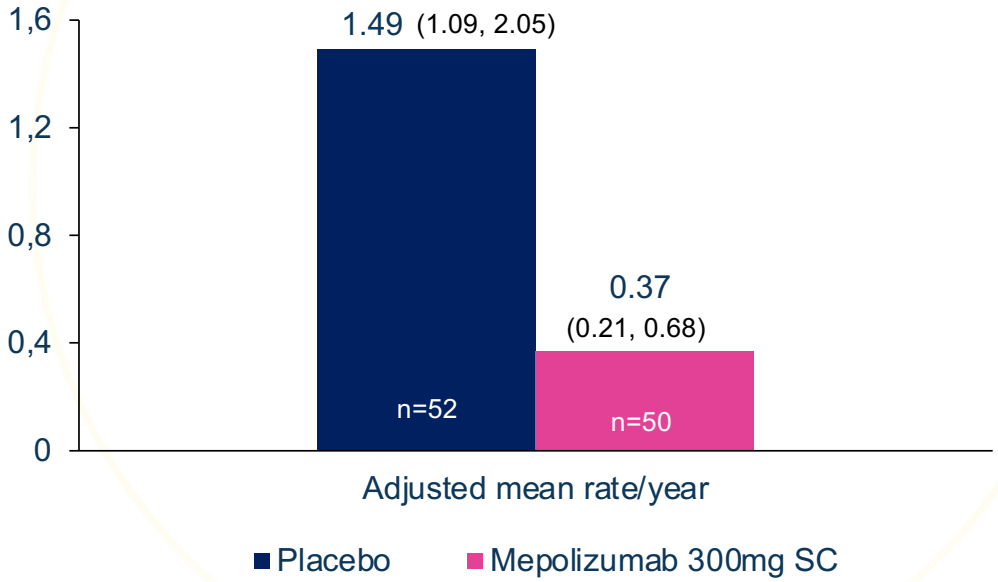
Anti-IL-5 et Syndrome Hyperéosinophilique



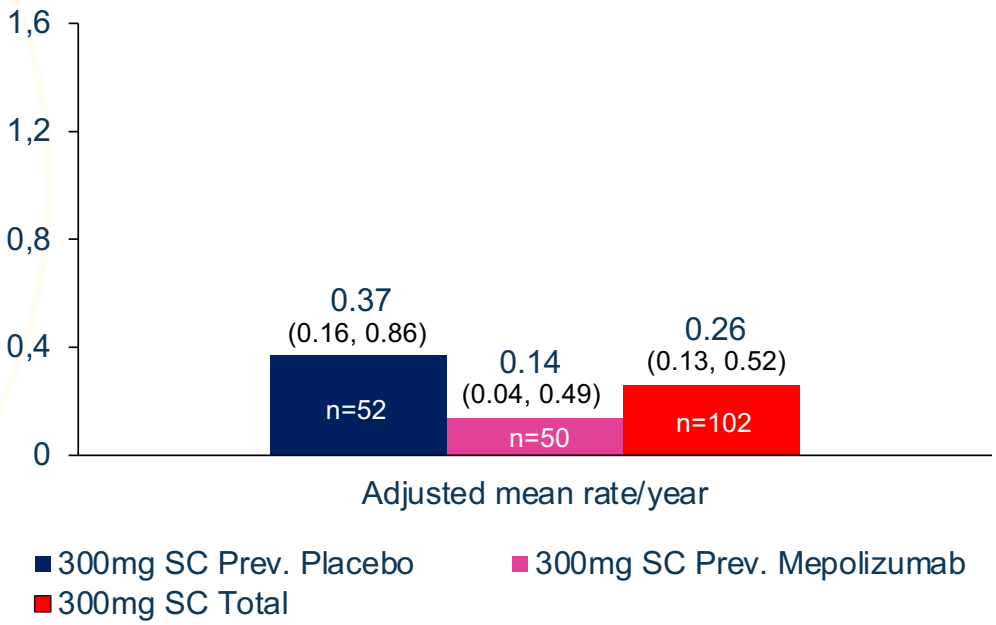
Patient's background HES therapy was adjusted per standard of care from visit 2

Gleich et al, JACI Pract 2021;9:4431.

HES phase III flare study 200622
(Week 0-32, double blind)



HES open label safety extension study 205203
(Week 32-52)



91% (93/102) des patients n'ont pas eu de poussée pendant l'extension ouverte

Autres bénéfices cliniques du MEPO dans le SHE

- ✓ Réduction du taux d'éosinophiles
- ✓ Réduction de la dose de CS oraux
- ✓ Impact favorable sur la fatigue

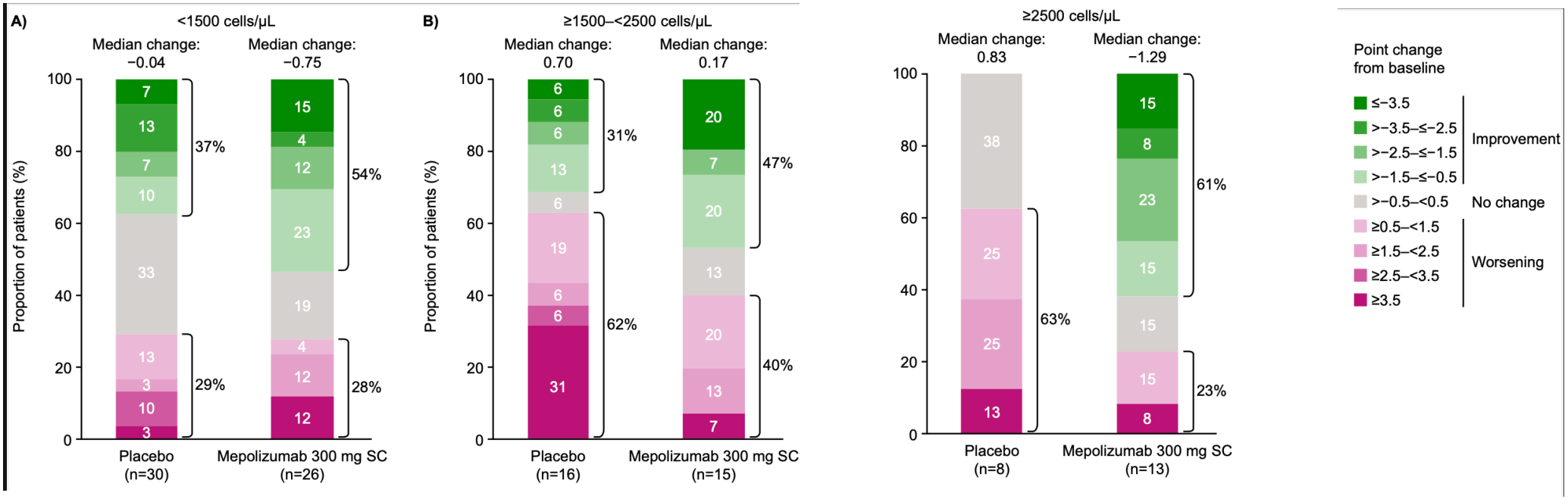
- ⁓ Impact variable selon la nature des complications
- ⁓ Impact variable selon la variante

200622: Fatigue according to baseline eosinophil count

< 1500 EOS

1500-2499 EOS

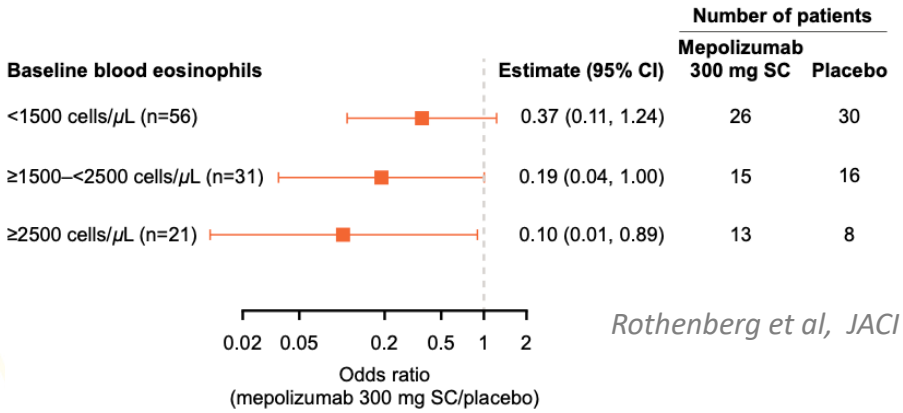
≥ 2500 EOS



Rothenberg et al, JACI In Practice 2022; 10(9):2367.

Facteurs prédictifs de réponse au Mepolizumab

✓Réponse favorable quelque soit l'éosinophilie (ou le taux d'IL-5 sérique) au départ



Rothenberg et al, JACI In Practice 2022; 10(9):2367.

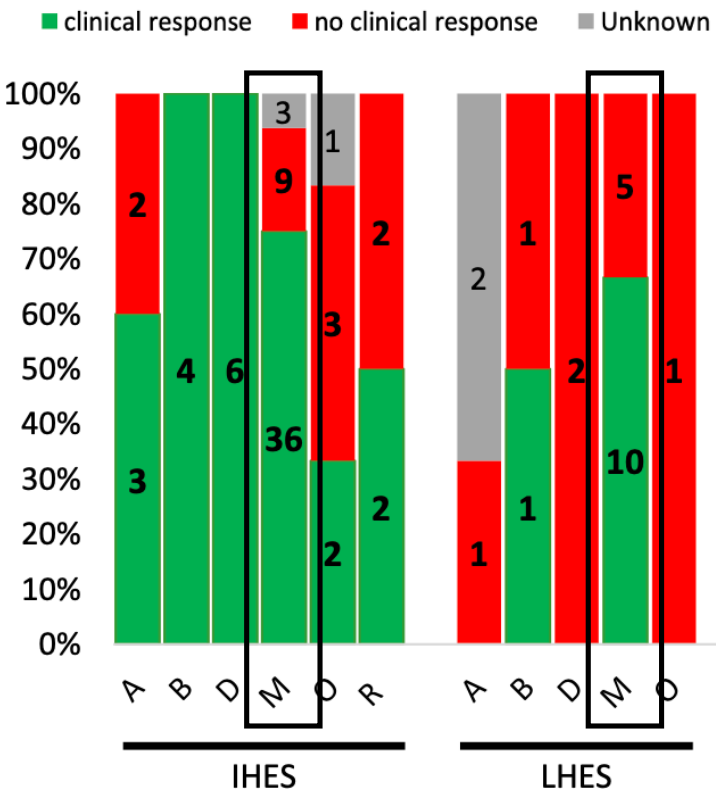
✓Excellente réponse des formes « overlap » (organe-spécifique: poumons)

✓Réponse moindre chez sujets atteints de la variante lymphoïde

✓Réponse moindre en cas de cortico-dépendance à dose élevée

Anti-IL-5 et SHE: Efficacité vue autrement …

Réduction / arrêt du traitement de fond
En fonction du variant



Chen et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10(5):1217.

Anti-IL-5 et SHE: Efficacité vue autrement …

Réponse clinique et biologique en fonction du variant et de la présentation clinique

N=16	Complete n= 9	Partial n=6	Absent n=1	p-value
Age (y), median (range)	54 (39-80)	51 (19-64)	47	0.38
Gender (F/M)	4/5	5/1	1/0	0.22
BMI, median (range)	23.6 (19.2-28.4)	26.15 (21.5-36.5)	20.3	0.66
Variant (% (n))				0.63
OV	44.5 (4)	0 (0)	0 (0)	
EGPA	0 (0)	33 (2)	0 (0)	
L-HES	11 (1)	67 (4)	100 (1)	
I-HES	44.5 (4)	0 (0)	0 (0)	
Clincal presentation % (n)				0.014
Single organ (n=4)	44 (4)	0 (0)	0 (0)	
Multi-systemic (n=6)	56 (5)	0 (0)	100 (1)	
EGPA (n=2)	0 (0)	33 (2)	0 (0)	
Gleich (n=4)	0 (0)	67 (4)	0 (0)	

Coussement J. TFE Mai 2022. Données non publiées.

Anti-IL-5 et SHE: Efficacité vue autrement …

Doses plus ou moins grandes de MEPO selon les caractéristiques des patients

	ALL	I-HES	L-HES	Single organ	EGPA	Multi Organ	Gleich's syndrome
Monthly equivalent at last visit	300 (83-750)	159 (83-361)	500 (300-750)	125 (100-300)	500 (300-700)	259 (83-700)	500 (300-750)
Relative exposure compared to FDA-approved regimen	0.76 (0.44-2.6)	0.63 (0.53-0.80)	1.75 (0.70-2.60)	0.53 (0.44-0.91)	1.50 (0.73-2.28)	0.7 (0.53-2.52)	1.75 (0.98-2.6)

Coussement J. TFE Mai 2022. Données non publiées.

Anti-IL-5 et GEPA

≥18 years of age

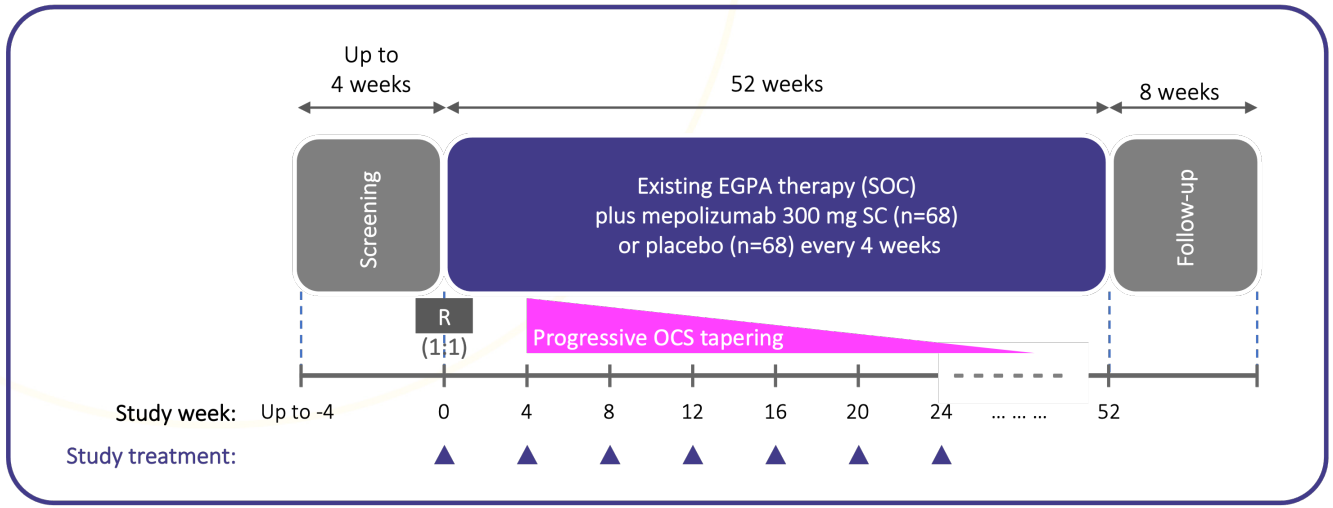
EGPA defined as
- Asthma
- Blood eosinophils at least 10% - 1000/mm3
- At least 2 affected organs (or ANCA-pos)

Diagnosis of refractory/recurrent EGPA
≥6 months previously
Not life-threatening

Stable OCS dose (7.5-50 mg PDN)
≥4 weeks before the baseline visit

Randomized

Double blind



Anti-IL-5 et GEPA

≥18 years of age

EGPA defined as
- Asthma
- Blood eosinophils at least 10% - 1000/mm3
- At least 2 affected organs (or ANCA-pos)

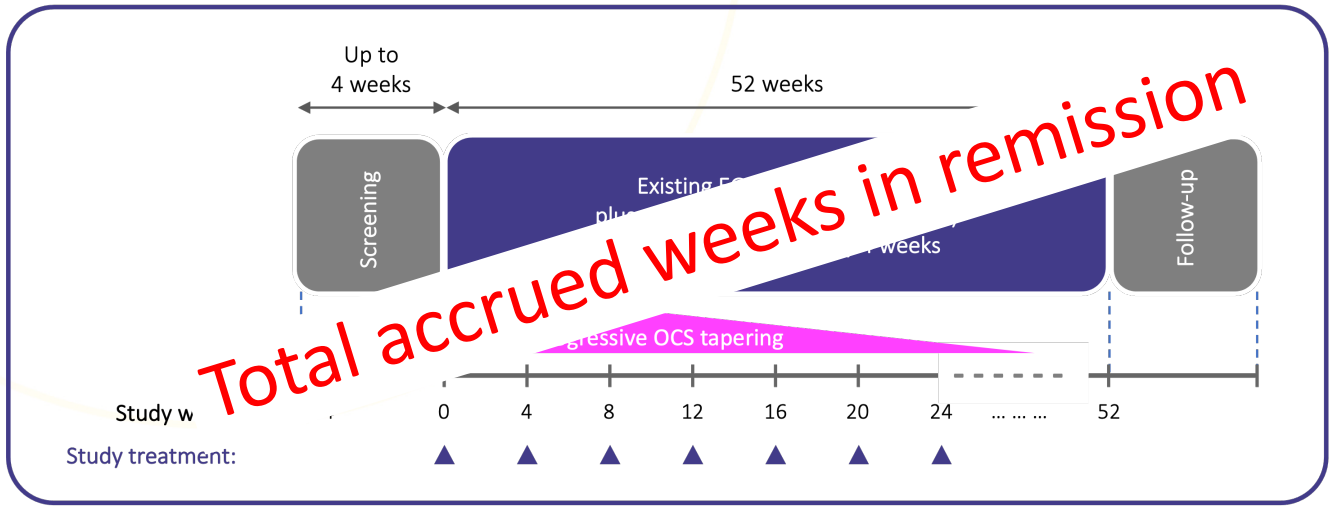
Diagnosis of refractory/recurrent EGPA
≥6 months previously
Not life-threatening

Stable OCS dose (7.5-50 mg PDN)
≥4 weeks before the baseline visit

Randomized

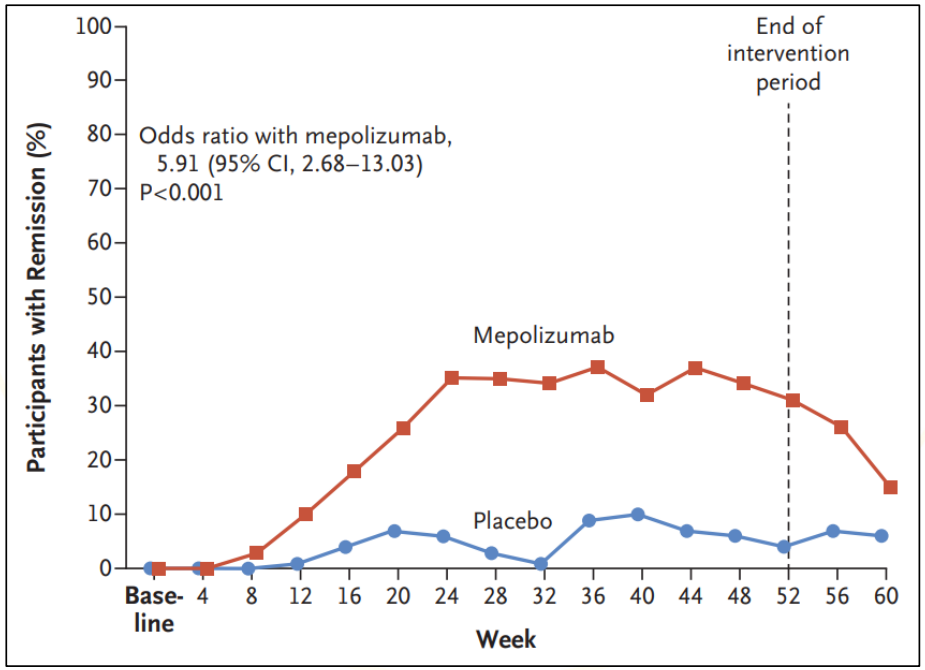
Double blind

Remission:
BVAS=0 and PDN ≤ 4 mg

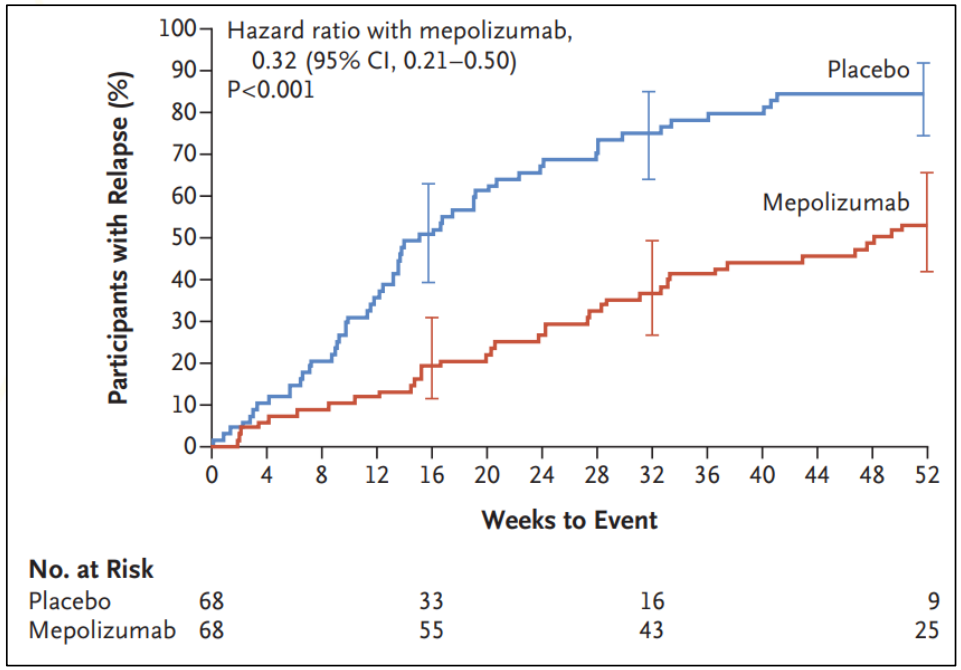


Total accrued weeks in remission

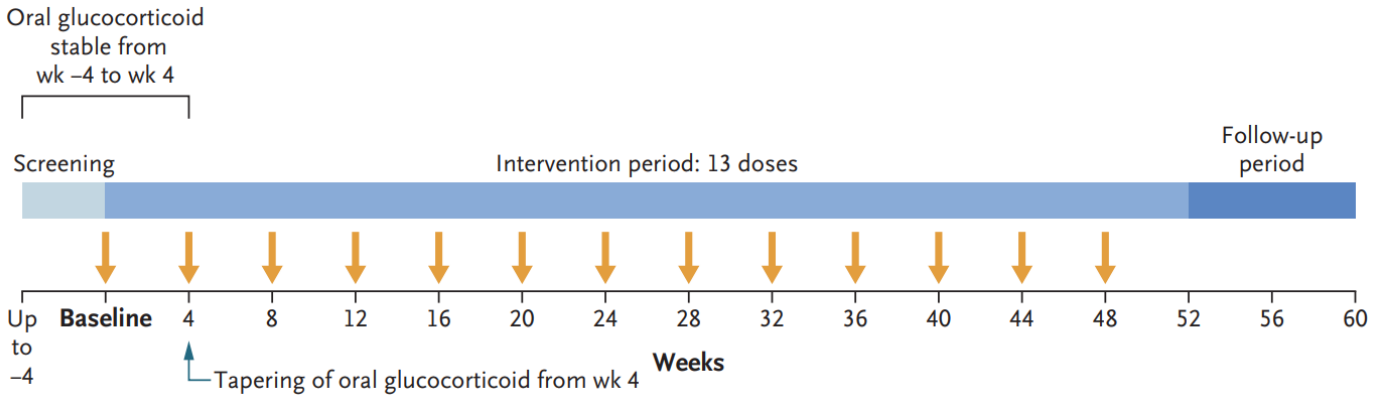
Patients en rémission



Patients ayant une rechute



Wechsler et al, New Engl J Med 2017;376(20):1921.



Critère d'évaluation		Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)	P-value
Impact sur rémission	Rémission totale cumulée	53%	19%	<0.001
	Rémission ≥ 24 semaines	28%	3%	<0.001
	Rémission à 36 ET 48 semaines	32%	3%	<0.001
Impact sur rechutes	Rechute pendant les 52 semaines	56%	82%	<0.001
	Taux de rechute annualisé	1.14	2.27	<0.001

Adapté d'une diapositive du Pr. A. Froidure

FDA approves first drug for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, a rare disease formerly known as the Churg-Strauss Syndrome

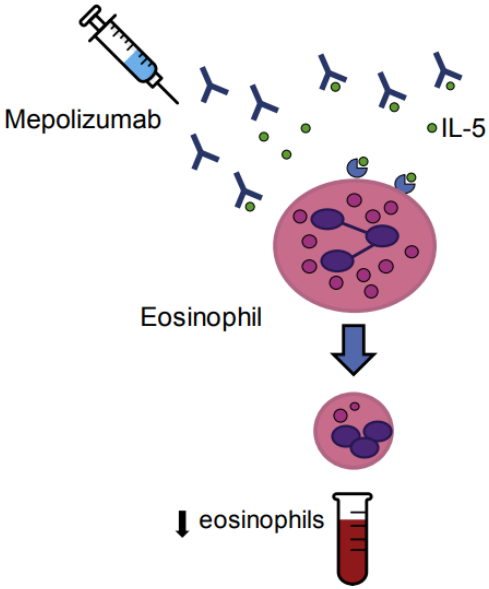
Share Tweet Linkedin Email Print

For Immediate Release: December 12, 2017

Anti-IL-5 et GEPA: Efficacité vue autrement …

POST-HOC ANALYSIS OF MEPOLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

MoA for mepolizumab



CLINICAL BENEFIT: DEFINITION 1

Remission (BVAS 0 and ≤4 mg/d GC)
or
≥50% reduction in GC dose
or
relapse-free

78% MEPOLIZUMAB vs 32% PLACEBO

CLINICAL BENEFIT: DEFINITION 2

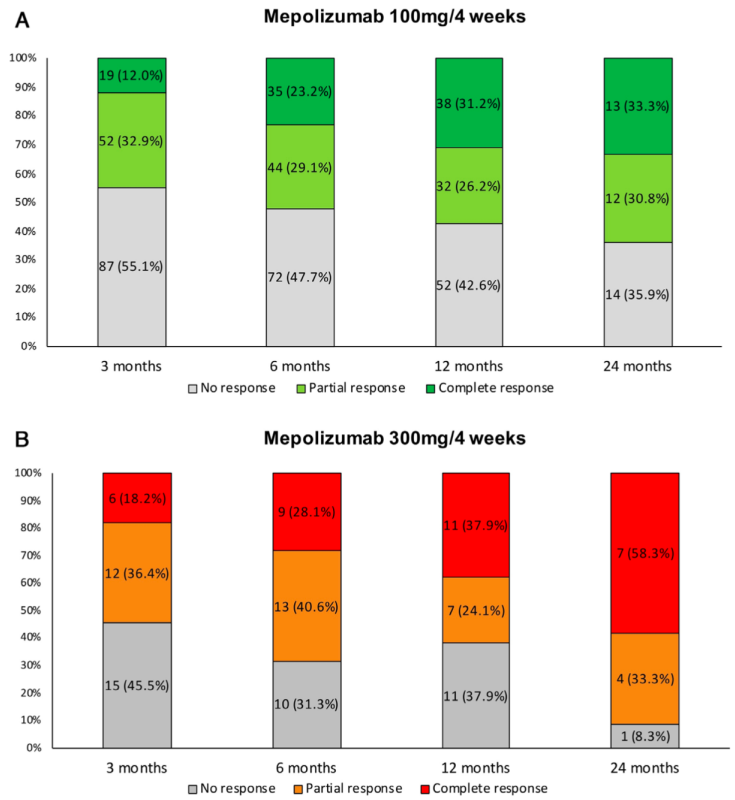
Remission (BVAS 0 and ≤7.5 mg/d GC)
or
≥50% reduction in GC dose
or
relapse-free

87% MEPOLIZUMAB vs 53% PLACEBO

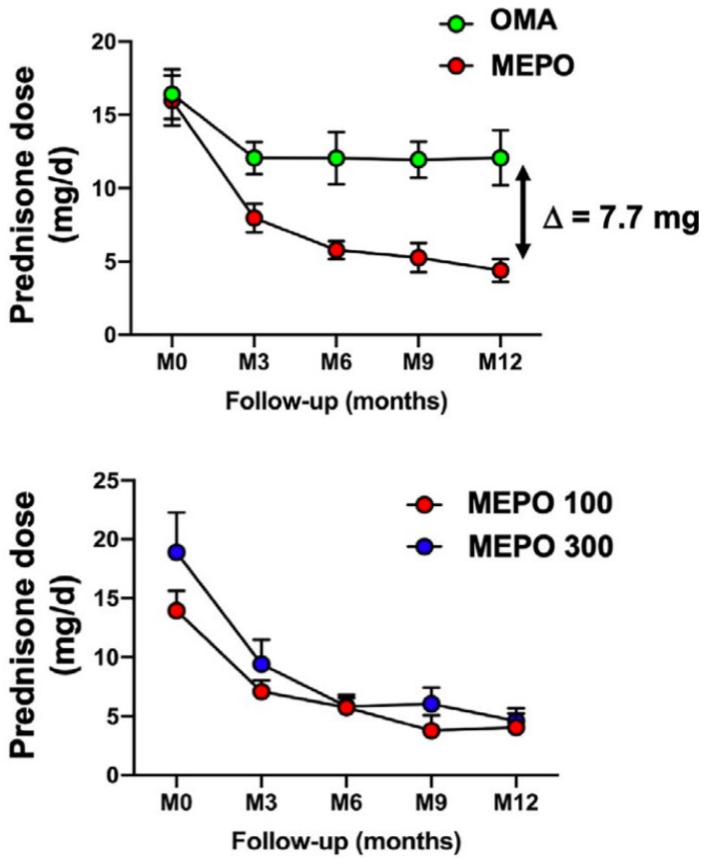
BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; D, day; GC, Glucocorticoids (prednisone/prednisolone); MoA, mechanism of action

Steinfeld et al. J Allergy Clin Immunol 2019;143(6):2170

Anti-IL-5 et GEPA: RWE



Bettiol et al, Arth Rheumatol 2022;74(2):295.



Canzian et al, Arth Rheumatol 2021;73(3):498.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Nucala est remboursé si le bénéficiaire souffre du **syndrome hyperéosinophilique (HES), est âgé de 18 ans ou plus** et répond aux **5** conditions cumulatives:

1

Le bénéficiaire souffre **du syndrome hype**
(HES) tel que décrit par les critères

- Avoir présenté, **à au moins deux reprises** par le
une éosinophilie sanguine d'au moins 1500 éo
une éosinophilie sanguine d'au moins 1000 éo
à une éosinophilie tissulaire vérifiée par une a

+

- Présenter **au moins une lésion et/ou dysfoncti**
d'organe ou des tissus attribuable à l'éosinoph

+

- **Exclusion d'autres troubles ou conditions** pou
à une hyperéosinophilie, tels que des infections
ou des reactions médicamenteuses.

2

Le bénéficiaire **n'est pas atteint d'une forme de syndrome hyperéosinophilique impliquant une mutation des gènes PDGFRA ou PDGFRB ou une autre anomalie cytogénétique** impliquée dans l'expansion éosinophilique pouvant être ciblée par un traitement spécifique.

3

Le bénéficiaire doit avoir présenté, **au moins à un moment durant les 12 mois précédant l'instauration** de cette spécialité, **un taux sanguin d'au moins 1000 éosinophiles/µL, et/ou une éosinophilie tissulaire** vérifiée par une analyse histologique.

4

éficiaire doit avoir présenté **au moins 2 poussées** de la
ie ayant nécessité une adaptation du traitement **au cours**
2 derniers mois précédant l'instauration de la spécialité
à base de mépolizumab.

5

Le bénéficiaire doit en outre répondre **à au moins une des conditions suivantes:**

- **Etre cortico-dépendant** ou nécessiter **des cures répétées de corticostéroïdes.** Un bénéficiaire cortico-dépendant est un bénéficiaire traité avec des corticostéroïdes oraux à la dose quotidienne de ≥ 4 mg méthylprednisolone, ou ≥ 5 mg prednisolone depuis au moins 6 mois.

- Présenter **une contre-indication pour les corticostéroïdes systémiques** ou nécessiter, pour le contrôle de la maladie, **un traitement de fond associé à une toxicité inacceptable** selon le médecin spécialiste traitant.

- Présenter **une intolérance avérée ou une réponse insuffisante à un traitement de deuxième ligne** (tels que hydroxyurée, interféron alpha, imatinib).

SHE

Anti-IL-5 et SHE: en pratique?

HES VARIANT	HES VARIANT subset	First line treatment	Second line treatment	
Myeloid HES	FIP1L1-PDGFRA+ HES	Imatinib mesylate 100 mg/d PDN 1 mg/kg first days	Other TKI: dasatinib, nilotinib, sorafenib Specialist referral; ASCT	
	Myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, or PCM1-JAK2 rearrangement	Hematologist referral for targeted treatment and/or inclusion in clinical trial		
	Chronic eosinophilic leukemia, NOS			
	Suspected M-HES	Corticosteroid (may be refractory)	Hydroxyurea Imatinib mes 400-800 mg/d (Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors [MMF, CPA, AZA, MTX]	Eosinophil-targeted therapy: Anti-IL-5 (Anti-IL-5R) (Dexpramipexol) (Anti-siglec-8)
Lymphoid HES	CD3-CD4+ L-HES	Corticosteroid: Systemic and topic if applicable (skin lesions, bronchial and/or digestive involvement)	(Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	
	Suspected L-HES			
Idiopathic HES			Hydroxyurea (Peg-) IFN-alpha Imatinib mes 400-800 mg/d Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	

Anti-IL-5 et SHE: en pratique?

HES VARIANT	HES VARIANT subset	First line treatment	Second line treatment	
	Suspected M-HES	Corticosteroid (may be refractory)	Hydroxyurea Imatinib mes 400-800 mg/d (Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors [MMF, CPA, AZA, MTX]	Eosinophil-targeted therapy: Anti-IL-5 (Anti-IL-5R) (Dexpramipexol) (Anti-siglec-8)
Lymphoid HES	CD3-CD4+ L-HES	Corticosteroid: Systemic and topic if applicable (skin lesions, bronchial and/or digestive involvement)	(Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	
	Suspected L-HES			
Idiopathic HES			Hydroxyurea (Peg-) IFN-alpha Imatinib mes 400-800 mg/d Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	

Anti-IL-5 et SHE: en pratique?

HES VARIANT	HES VARIANT subset	First line treatment	Second line treatment	
	Suspected M-HES	Corticosteroid (may be refractory)	Hydroxyurea Imatinib mes 400-800 mg/d (Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors [MMF, CPA, AZA, MTX]	Eosinophil-targeted therapy: Anti-IL-5 (Anti-IL-5R) (Dexpramipexol) (Anti-siglec-8)
Lymphoid HES	CD3-CD4+ L-HES	Corticosteroid: Systemic and topic if applicable (skin lesions, bronchial and/or digestive involvement)	(Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	
	Suspected L-HES			
Idiopathic HES			Hydroxyurea (Peg-) IFN-alpha Imatinib mes 400-800 mg/d Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]	

TRÈS TÔT??

Organ-specific: lungs

Réduire dose ?

Anti-IL-5 et SHE: en pratique?

HES VARIANT	HES VARIANT subset	First line treatment	Second line treatment
	Suspected M-HES	Corticosteroid (may be refractory)	Hydroxyurea Imatinib mes 400-800 mg/d (Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors [MMF, CPA, AZA, MTX]
Lymphoid HES	CD3-CD4+ L-HES	Corticosteroid: Systemic and topic if applicable (skin lesions, bronchial and/or digestive involvement)	(Peg-) IFN-alpha JAK inhibitors Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]
	Suspected L-HES		
Idiopathic HES			Hydroxyurea (Peg-) IFN-alpha Imatinib mes 400-800 mg/d Alemtuzumab [CSA, MMF, CPA, AZA, MTX]

Eosinophil-targeted therapy:
Anti-IL-5
(Anti-IL-5R)
(Dexpramipexol)
(Anti-siglec-8)

Gleich

Organ-specific: skin, GI tract

Augmenter dose?
Autres cibles?

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Nucala est remboursé si le bénéficiaire souffre de **la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA), est âgé de 6 ans ou plus** et répond aux 2 **conditions cumulatives**[2]:

1

Le bénéficiaire souffre de l
éosinophilique avec poly
tel que décrit par **les crit**

Présence **d'asthme ou antécéde**

+

Avoir présenté historiquement u
d'éosinophiles d'au moins 10%
ou 1000 éosinophiles/µL

+

Répondre à au moins 2 des crit
autrement que par une hyperéo

- évidence histo-pathologique de vas
  ou d'infiltration éosinophile périvas
  granulomateuse riche en éosinophil
- neuropathie;
- infiltrats pulmonaires;
- rhinosinusopathie chronique avec ou sans polypose;
- cardiomyopathie inexpliquée;
- glomérulonéphrite;
- hémorragie alvéolaire;
- purpura palpable;
- positivité aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

2

Le bénéficiaire présente **des antécédents d'une maladie réfractaire ou des rechutes de la maladie en répondant à au moins une**
ons suivantes:

st un bénéficiaire dont la maladie n'est pas
e de ≥ 6 mg de méthylprednisolone
s ≥ 3 mois, ou nécessitant, pour le maintien
ne de ≥ 6 mg de méthylprednisolone
3 mois pour les adultes.

s 12 derniers mois, au moins
malgré un traitement de fond.

: des manifestations de vasculite et/ou
e) entraînant:
de corticostéroïdes systémique supérieure
(ou 4 mg de prednisolone) par jour,
d'immunosuppresseurs,
nosuppresseur,

- Présenter **une contre-indication ou une intolérance avérée pour les corticoïdes systémiques ou** nécessiter, pour le contrôle de la maladie, **un traitement de fond associé à une toxicité inacceptable** selon le médecin spécialiste traitant.

GEPA

Anti-IL-5 et GEPA: en pratique?

Remission induction (12-18 months) → **Maintenance therapy (12-18 months)**

Consider add-on mepolizumab

Moderate disease

Prednisone
- 0.5-1 mg/kg/day 1-2 months

Tapering 5 mg eq prednisone/month

Maintaining remission (aim <7.5 mg prednisone/day)

Severe disease
Add-on

IV Cyclophosphamide
- 15 mg/kg/2W (3 doses)
- 15 mg/kg/3W (3 doses)

IV Rituximab
- 1g D0 and D15

- Azathioprine (2 mg/kg/day)
- Methotrexate (15-20 mg/week)
- Mycophenolate Mofetyl (2-3g/day)

Consider add-on mepolizumab in relapse if FFS<1

+ asthma treatment (GINA)!

Positionnement des anti-IL-5 (mepolizumab)

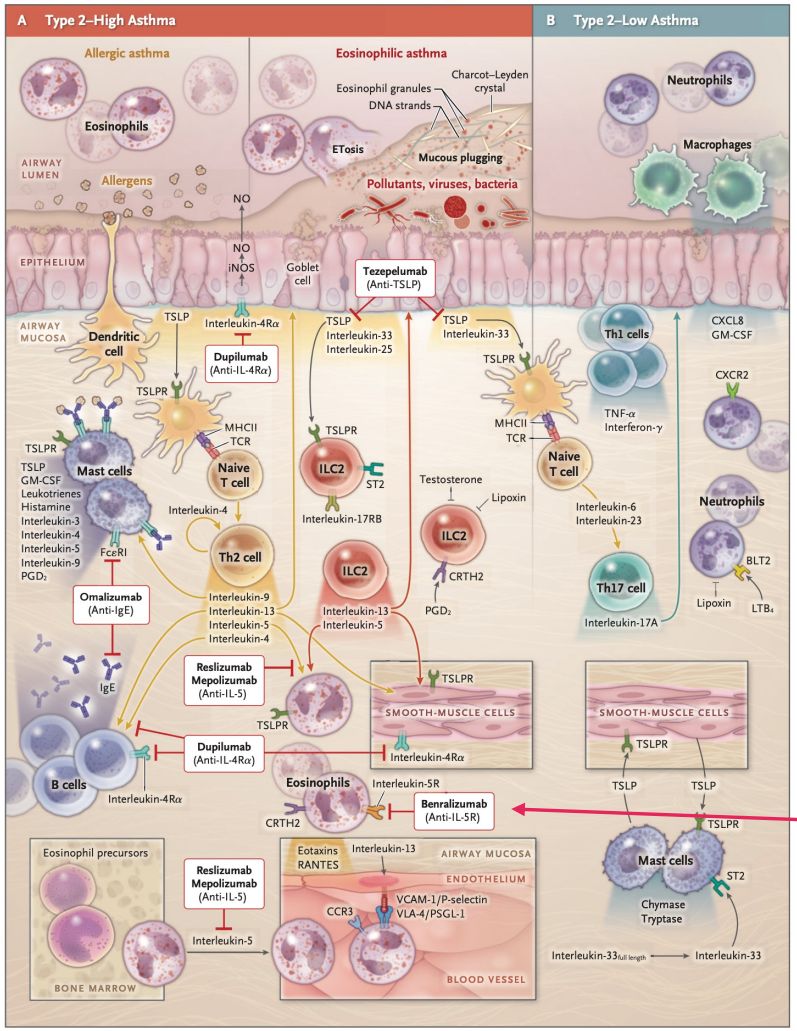
- Des réponses cliniques ont été observées pour de nombreuses manifestations organiques incluant les poumons (++), la peau, l'intestin, les sinus, les tissus mous
- Le taux de rémission augmente progressivement entre 3 et 12 mois (GEPA… et SHE?)
- En cas d'échec thérapeutique à la dose de 300 mg SC, une dose plus élevée pourrait être efficace
- En cas de bonne réponse à la dose de 300 mg, il est parfois possible d'espacer les injections (ou réduire la dose injectée) tout en conservant une efficacité thérapeutique
- L'introduction précoce de ce genre de traitement pourrait réduire la morbidité iatrogène liée à la prise de CS systémiques et autres agents de 2ème ligne au long cours
- Il n'y a pas d'évidence à ce jour que le traitement agit sur le primum movens de la maladie; il est suspensif et non curatif

Questionnements au sujet des anti-IL-5 (mepolizumab)

- Intérêt d'une initiation précoce?
  - SHE
  - EGPA ANCA-nég avec prédominance asthme, ORL, infiltrats éosinophiliques

  ?? Prévention de cascades inflammatoires??
- À long terme: espacement des doses, arrêt?
- Intérêt traitement combiné dans certains cas? (barrières épithéliales)

Futur:



Anti-IL-5R (Fasenra®)
Etude NATRON (SHE)
Etude MANDARA (GEPA)

Brusselle & Koppelman.
N Engl J Med 2022;386:157

Pour conclure …

- Avancées majeures dans notre compréhension de l'inflammation de type 2, portant sur les cellules et les médiateurs
  - > traitement ciblés ont fortement amélioré la prise en charge des maladies de type T2

- Les facteurs de susceptibilité et les éléments qui déclenchent ce type d'inflammation commencent à être mieux comprises
- Les perturbations initiales qui conditionnent le développement d'une réponse de type 2, vraisemblablement hétérogènes, n'ont pas encore été élucidées
  - > pas (encore) d'agents ciblés modifiant le cours naturel de la maladie et offrant des perspectives de rémission/guérison

MERCI DE VOTRE ATTENTION