

Amélioration des résultats pour les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles : Que disent les données de l'AAAAI 2022 ?

Dr Evan Dellon

University of North Carolina School
of Medicine, Chapel Hill,
Caroline du Nord (États-Unis)



Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME® ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME® ne cautionnent ni explicitement ni implicitement tout produit non approuvé ou toute utilisation non approuvée par la mention de ces produits ou utilisations dans les activités touchIME®*
- *USF Health et touchIME® déclinent toute responsabilité en cas d'erreurs ou d'omissions*



Objectifs d'apprentissage

- Résumer les preuves cliniques récentes sur la physiopathologie complexe et les manifestations de l'EoE
- Décrire la nature chronique de l'EoE et l'impact sur la qualité de vie des patients
- Évaluer les dernières données sur les traitements émergents contre l'EoE et leur impact sur la pratique clinique

AAAAI 2022



Physiopathologie complexe et manifestations de l'EoE

Facteurs périnataux et risques de développement de l'EoE

Kurt G, et al.



Une étude prospective nationale utilisant les registres sanitaires et administratifs danois pour étudier l'impact des expositions périnatales sur le risque d'EoE



Années de naissance
1997–2018



Cas-témoins appariés
selon le sexe/l'âge (1:10)

Tous les cas d'EoE pédiatrique au Danemark



Cas
n=393

Témoins
n=3 659

Après exclusions pour données manquantes
(n=23 cas et n=501 témoins)

Preuves les plus solides d'association avec l'EoE



Âge gestationnel
Ajusté RC 2,5
(IC 95 %, 1,5–4,0)



Admission en USIN
Ajustée RC 2,4
(IC 95 %, 1,1–5,5)

Tendance d'association avec l'EoE



Complications de grossesse
Ajusté RC 1,4 (IC 95 %, 1,0–1,8)

Aucune preuve d'association avec l'EoE



Poids pour l'âge gestationnel



Accouchement par césarienne

Les facteurs périnataux, en particulier l'accouchement prématuré et l'admission en USIN, sont associés au développement de l'EoE

Incidence de l'allergie pédiatrique dans une cohorte de naissances multi-états

Gabryszewski S, et al.



Examiner les taux et les caractéristiques des allergies dans une cohorte pédiatrique multi-états



Cohorte de données CER DME



27 États américains

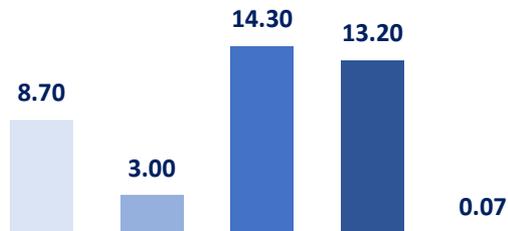


N=366 056

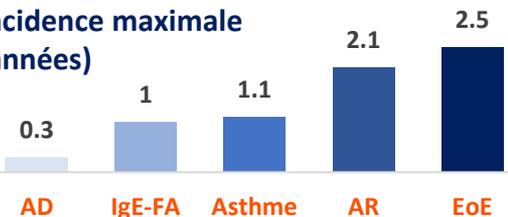
patients pédiatriques bénéficiant de soins établis avant le premier anniversaire et observés pendant plus de 2 ans

Incidence des manifestations allergiques

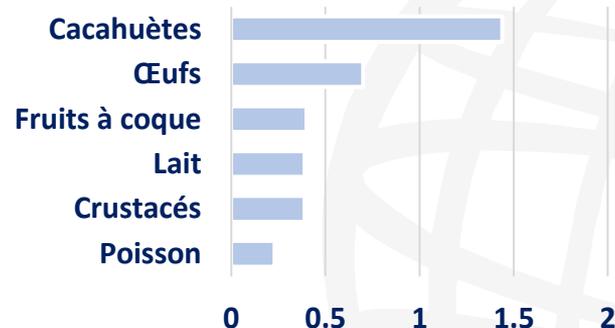
Incidence cumulative (%)



Incidence maximale (années)



Allergènes alimentaires les plus courants (%)



38 % des patients atteints d'EoE avaient des antécédents d'IgE-FA

Il y avait un taux inférieur d'IgE-FA par rapport aux études précédentes et un degré élevé de comorbidité entre l'IgE-FA et l'EoE

Enquêtes sur le rôle des IgG4 chez les patients atteints d'EoE

Masuda M, et al; Erwin E, et al; Li R-C, et al.

Taux de FS-IgG4 dans le plasma et le tractus gastro-intestinal supérieur¹



Témoins (n=15)
EoE active (n=24)
EoE inactive (n=8)

Patients subissant une endoscopie haute



Les IgG4 médianes pour le lait et le blé étaient élevées dans le plasma et dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal supérieur chez les patients atteints d'EoE active par rapport aux témoins

Rôle causal des IgG4 spécifiques du lait dans l'EoE²



EoE (n=66)
Témoins sans EoE (n=113)

Patients pédiatriques subissant une œsophago-gastro-duodénoscopie



Les associations entre les IgG4, les symptômes et la maladie fournissent de nouvelles preuves que le lait est à l'origine de l'EoE (contrairement à l'allergie induite par les IgE)

Co-localisation des IgG4 et des protéines du lait dans l'EoE³



EoE active (n=5)
Rémission (stéroïdes oraux ; n=5)
Rémission (régime alimentaire ; n=5)
Témoins sans EOE (n=5)

Patients subissant d'une biopsie de l'œsophage (cohorte EoE de l'UVA)



Des dépôts d'IgG4 dans le lait étaient présents dans l'EoE active, mais significativement diminués dans la rémission et les témoins. Des interactions directes peuvent se produire entre les IgG4 et les protéines du lait

Caractéristiques des mastocytes œsophagiens dans l'EoE

Ben-Baruch Morgenstern N, et al.



Examiner les caractéristiques des mastocytes œsophagiens dans l'EoE



EoE active

EoE dans la rémission histologique

Témoin

Histologiquement normal et aucun antécédent de maladie œsophagienne

39 562 cellules œsophagiennes uniques sondées par séquençage de l'ARNsc

~5 % MC

- Expansion dynamique de la MC identifiée dans tous les états pathologiques
- Pendant l'homéostasie, des MC résidentes ont été principalement détectées dans la lamina propria et présentaient un phénotype quiescent

Chez les patients atteints d'EoE active :

- Les MC supposaient un phénotype activé
- Les MC étaient d'importants producteurs d'IL-13 dans l'œsophage
- Deux autres populations de MC pro-inflammatoires sont apparues

Population transitoire de MC

Non détecté dans la rémission de la maladie

Population persistante de MC

Persistence malgré la rémission de la maladie

Les MC œsophagiens comprennent des populations hétérogènes avec des signatures transcriptionnelles ; dans l'EoE, ils adoptent un état pro-inflammatoire

Études précliniques sur les éosinophiles et l'EoE

Doyle A, et al; Wright B, et al.

Rôle des éosinophiles dans l'EoE à l'aide d'un modèle de souris transgéniques avec sur-expression de l'IL-33 (EoE33)¹

EoE33



- IL-33 (ST2) -/-
- Δ dblGATA
- Traitement aux CS

- Le modèle EoE33 dépendait de la signalisation de l'IL-33
- Les éosinophiles étaient superflus pour les caractéristiques pathologiques dans l'EoE33, y compris l'hyperplasie épithéliale et le retard de croissance
- L'EoE33 était réactif aux stéroïdes

Effet des détergents sur la fonction barrière et l'inflammation chez les patients atteints d'EoE²

In vitro

Cultures ALI de cellules

EPC2-h-TERT : Détergent (SDS)

Traitement



Milieu seul

In vivo

Souris mâles C57BL/6J de 8 semaines :

Exposition SDS 0,5 %
Eau potable non traitée



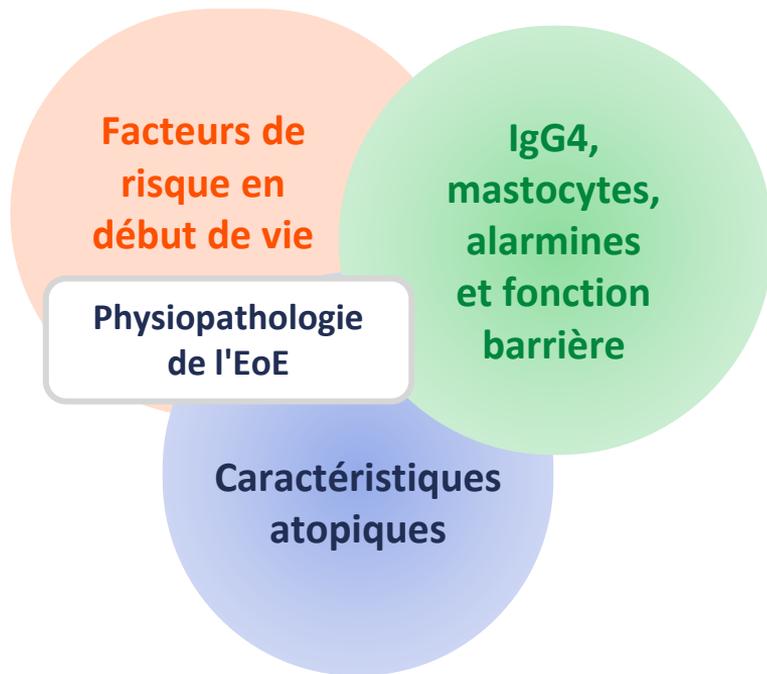
Après un traitement à base de SDS par rapport au milieu seul

- ↓ fonction barrière (TEER) avec SDS (5 000 ng/mL) vs milieu seul au bout de 96 heures ($p < 0,05$)
 - Multiplication par 2,1 de l'expression de l'ARNm de l'IL-33 au bout de 6 heures ($p < 0,05$)
 - ↓ intégrité de la barrière des marqueurs
- Souris traitées au SDS**
- EoE démontrée

ALI, interface air-liquide ; ARNm, ARN messenger ; CS, corticostéroïdes ; EoE, œsophagite à éosinophiles ; EPC2-h-TERT, cellules épithéliales œsophagiennes humaines ; Δ dblGATA, insuffisance en éosinophiles ; IL-33, interleukine-33 ; SDS, dodécylsulfate de sodium ; TEER, résistance électrique transépithéliale.

1. Doyle A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB157; 2. Wright B, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB157.

Résumé





AAAAI 2022



Nature chronique de l'EoE et impact sur la qualité de vie des patients

Association longitudinale des RDP des parents et enfants dans l'EoE

Aceves S, et al.



Comprendre la relation entre les symptômes auto-déclarés par les parents et les patients et la qualité de vie



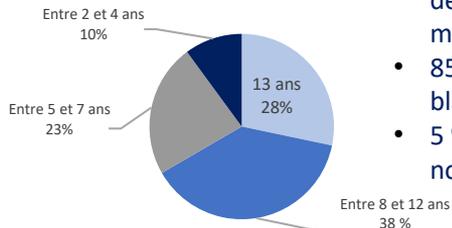
Cohorte d'EoE prospective multicentrique recrutée



N=292 patients/parents EoE ont répondu à 723 questionnaires sur une période de 4,9 ans

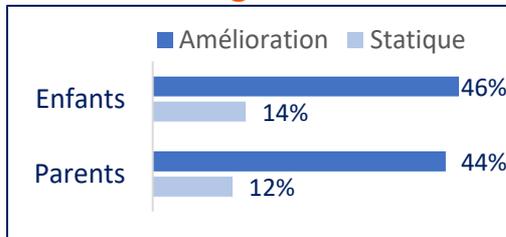
PEESSv2.0 EoE-QV

Âge



- 74 % d'enfants de sexe masculin
- 85 % d'enfants blancs
- 5 % d'enfants noirs

PEESSv2.0 longitudinaux



- **Corrélation élevée entre les PEESSv2.0 des parents et des enfants (r=0,83)**
- Corrélation similaire entre les enfants plus jeunes et plus âgés de 8 à 12 ans vs de plus de 13 ans (p=0,76)

Score total des symptômes auto-déclarés

Associés au sexe (p=0,019) et à la race (p=0,002)
Les filles et les enfants noirs ont signalé des symptômes plus graves

Corrélié entre les âges (r=0,74)

Plus important chez les enfants de 5 à 7 ans (r=0,84)

EoE-QdV des parents et enfants

EoE-QdV totale auto-déclarée par les parents et les enfants

Influencé par le sexe et l'âge

Corrélations modérées à fortes entre les PEESSv2.0 déclarés par les enfants et les parents et l'EoE-QdV au fil du temps

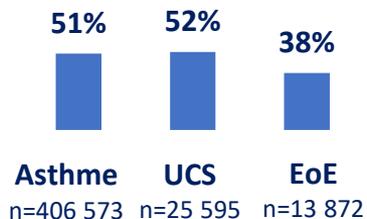
Fardeau de morbidité dans les maladies à éosinophiles qui se chevauchent

Kwiatkiewicz J, et al.



Évaluer le fardeau de la maladie chez les patients atteints de maladies éosinophiles se chevauchant à l'aide de données rétrospectives provenant d'une base de données de demandes d'indemnisations (2014–19) : l'étude REVEAL

% de patients ayant eu plus de 1 chevauchement de ME



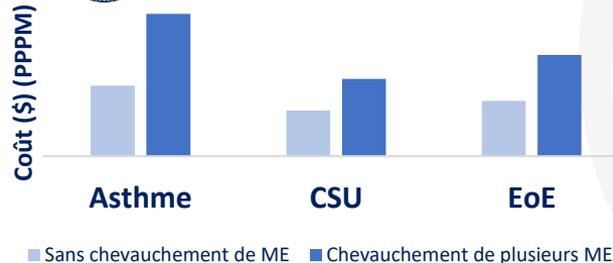
Chez les patients souffrant d'asthme ou d'UCS :

↑ taux de chevauchement de ME chez les personnes ayant ↑ de niveaux de bEOS

Chez les patients atteints d'EoE :

↑ bEOS non associé au chevauchement de ME

Coûts d'utilisation des ressources médicales toutes causes confondues



Augmentation des coûts avec un chevauchement plus important

Les patients atteints d'asthme, d'UCS et d'EoE présentaient un taux élevé de chevauchement des maladies associées aux éosinophiles. Les patients atteints de plusieurs ME se chevauchant étaient associés à un fardeau de morbidité plus important que ceux sans chevauchement

Interaction entre les allergies alimentaires et l'EoE

Guarnieri K, et al.



Comparer les caractéristiques des allergies alimentaires chez les personnes avec et sans EoE



N=6 085 participants inscrits au registre de patients de FARE

	EoE auto-déclarée (n=309)	Sans EoE (n=5 776)
Sexe féminin	52 %	57 %
Âge moyen lors du diagnostic d'AA	8,13 ans	8,83 ans
Âge moyen actuel	15,37 ans	18,64 ans

Aucune différence de race ou d'ethnie

Les participants avec EoE comorbide par rapport à ceux sans EoE ont signalé plus d'allergies alimentaires aux principaux allergènes alimentaires ($p=2,00e-30$)



↑ **allergies** aux légumes secs, céréales, œufs, poisson, crustacés, fruits, viande, lait, graines, soja, fruits à coque et blé (tous $p<0,02$ ajustés selon le FDR)



↑ **troubles allergiques/immunitaires, y compris la rhinite allergique comorbide** (ajusté selon le FDR $p=3,21e-05$) et l'**asthme** (ajusté selon le FDR $p=5,79e-08$)



↑ **anaphylaxie** ($p=1,00e-3$) et **utilisation de l'hôpital** ($p=0,0422$), mais pas de sévérité subjective plus élevée de la réaction ($p=0,2687$)

Les patients atteints d'EoE comorbide présentaient un phénotype d'allergie alimentaire plus sévère avec un nombre d'allergies alimentaires, une fréquence et une gravité des réactions ainsi que le recours à l'hôpital plus élevés que ceux sans EoE

Prévalence de la dysphagie et des impactions alimentaires chez les patients atopiques

Eid R, et al.



Étude pilote visant à évaluer la prévalence de la dysphagie et des impactions alimentaires chez les patients atopiques sans antécédents connus d'EoE par rapport aux témoins en bonne santé



- Étude de cas-témoins
- Patients adultes atteints d'une maladie allergique confirmée
- Les participants ont répondu au bref questionnaire validé sur la dysphagie œsophagienne

Patients atopiques n=102

Témoins en bonne santé n=102

Dysphagie aux aliments solides 28,4 % p<0,001 2,0 %

Toux ou étouffement en avalant des aliments solides plus d'une fois par semaine 43,0 % p<0,001 2,0 %

Douleur/gêne lors de la consommation d'aliments solides plus d'une fois par semaine 34,3 % p<0,001 3,9 %

Augmentation du nombre de conditions atopiques concomitantes

RC 5,27

(IC 95 %, 1,32–21, p=0,019)

Dans des modèles multivariés

Impactions alimentaires

Durée supérieure à 30 minutes au cours de l'année passée



12 patients atopiques vs 0 témoin en bonne santé

Associé à un risque accru de dysphagie

Compte tenu de la forte prévalence de la dysphagie, les allergologues devraient dépister la dysphagie chez les patients atopiques dans le cadre des soins de routine

Résumé

Fardeau accru de l'EoE chez les patients atopiques et atopie plus sévère

Rapports par procuration efficaces pour évaluer l'EoE

↑ prévalence de l'EoE chez les patients atopiques

Reconnaître et évaluer les symptômes gastro-intestinaux chez les patients se présentant à la clinique des allergies

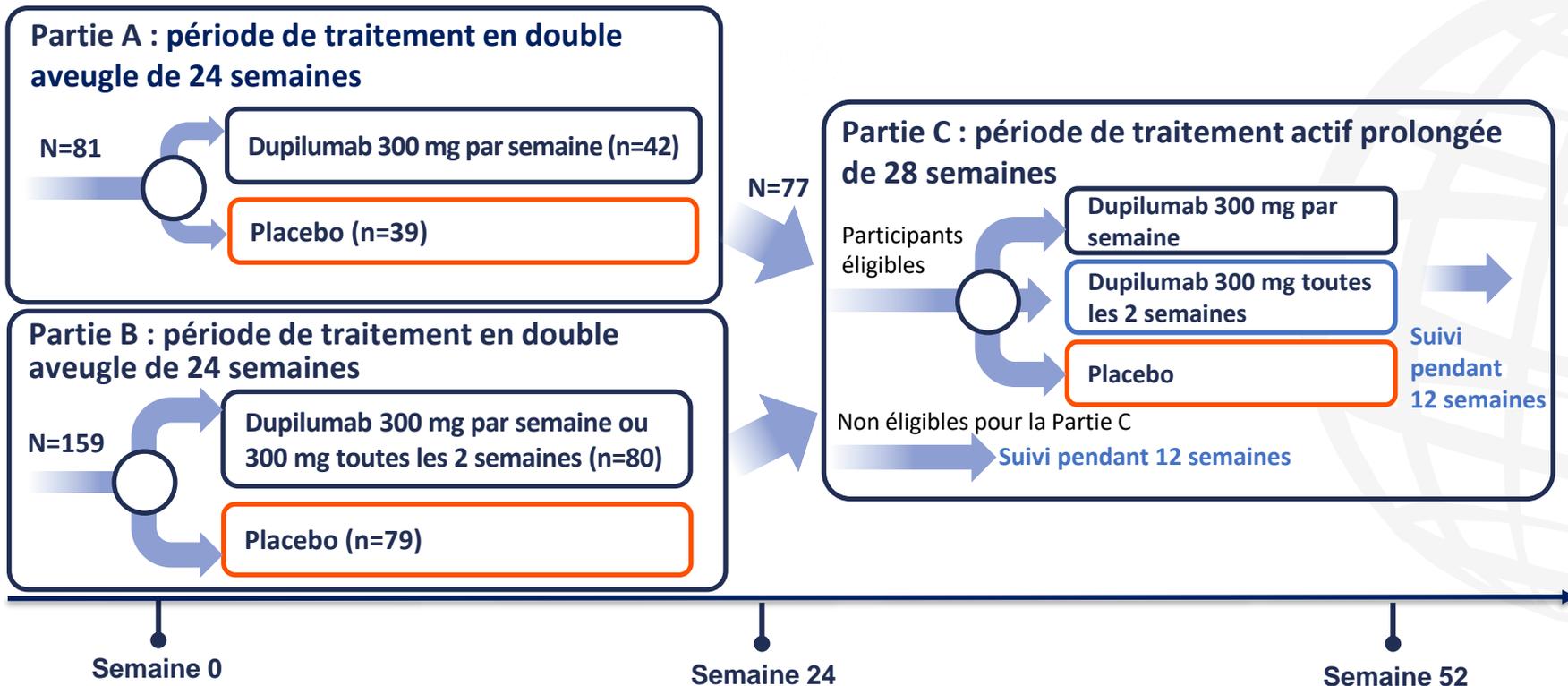
AAAAI 2022



Traitements émergents contre l'EoE et leur impact sur la pratique clinique

LIBERTY EoE TREET : le dupilumab chez les adolescents/adultes souffrant d'EoE

Essai de phase III en trois parties contrôlé par placebo (NCT03633617)^{1,2}



EoE, œsophagite à éosinophiles.

1. ClinicalTrials.gov. 2021. Disponible à l'adresse : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617 (consulté le 15 mars 2022) ;

2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:AB312.

LIBERTY EoE TREET : résultats de l'étude de la partie B (cliniques et histologiques) à la semaine 24

Rothenberg M, et al.

Résultats d'efficacité

Rémission histologique obtenue

58,8 % de dupilumab contre 6,3 % de placebo ($p < 0,0001$)

Amélioration de 23,78 points avec le dupilumab contre 13,86 avec le placebo ($p < 0,0001$)

Variation absolue du score DSQ

L'administration hebdomadaire de dupilumab par rapport au placebo a démontré des améliorations statistiquement significatives des symptômes de l'EoE, avec une plus grande proportion de patients obtenant une rémission histologique, avec un profil d'innocuité acceptable

Données démographiques/activité de la maladie de base similaires pour les groupes dupilumab/placebo

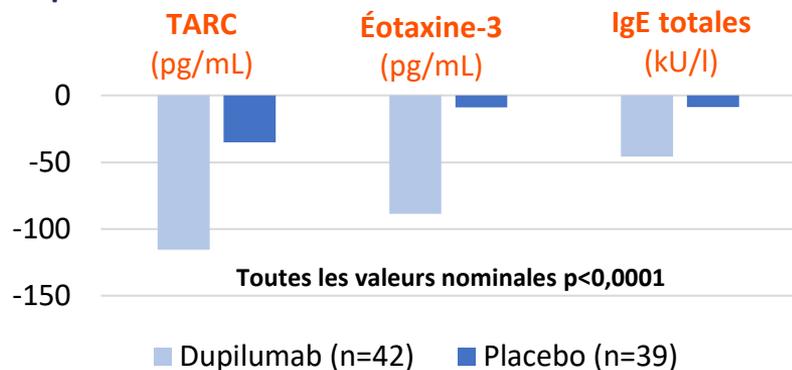
Innocuité

TEAE	Dupilumab (%)	Placebo (%)
Globalement	83,8	70,5
Les plus courants :		
Réactions au niveau du site d'injection	37,5	33,3
Fièvre	6,3	1,3
Aucun décès enregistré		

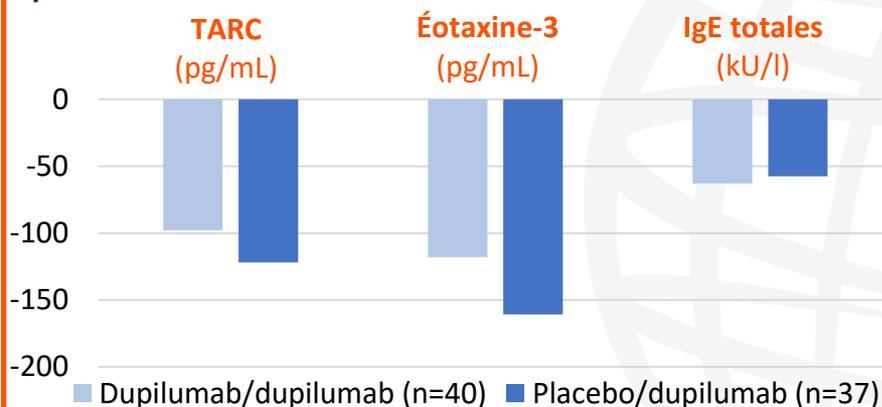
LIBERTY EoE TREET : effet sur les biomarqueurs des inflammations de type 2

Rothenberg M, et al.

Partie A (semaine 24) : variation médiane par rapport au point de référence de la Partie A



Partie C (semaine 52) : variation médiane par rapport au point de référence de la Partie A



Le dupilumab a réduit les niveaux de biomarqueurs de l'inflammation de type 2 chez les patients atteints d'EoE pendant 24 semaines et s'est maintenu jusqu'à 52 semaines, conformément à l'évaluation précédente dans l'EoE et d'autres maladies inflammatoires de type 2

Le dupilumab chez les patients atteints d'EoE lorsqu'il est utilisé dans d'autres indications approuvées

Spergel B, et al.



Analyse graphique rétrospective de patients recevant du dupilumab et un diagnostic clinique d'EoE



Children's Hospital of Philadelphia



Collecte de données

- Données démographiques
- Histologie
- Scores des symptômes (PEESS)
- Médicaments et régime alimentaires actuels



N=45

- 33 de sexe masculin
- 35 blancs
- 6 noirs
- 3 hispaniques
- 1 asiatique

Raison de la prescription de dupilumab



Asthme (n=11)



Polypes nasaux (n=3)



AD (n=27)



Usage compassionnel (n=4)

Histologie	14/16 patients <8 eos/hpf	Amélioration globale : avant : 50,9 à après : 4,1 eos/hpf
Amélioration des symptômes	28/28 patients	6 patients n'avaient aucun symptôme avant de commencer à prendre du dupilumab
Réduction des médicaments contre l'EoE / extension du régime alimentaire	29/29 patients	
Amélioration de la maladie clinique (prescription de dupilumab)	39/41 patients	

**Le dupilumab semble efficace pour
contrôler la maladie atopique primaire**

Association de thérapies biologiques dans les maladies allergiques

Pitlick M, Pongdee T.



Analyse graphique
rétrospective de patients
ayant reçu de multiples
agents biologiques



Mayo Clinic

Du 1er janvier 2015 au
31 juillet 2021

N=25 patients adultes traités
avec au moins deux agents
biologiques simultanément



Collecte de données

- Données démographiques
- Indications cliniques et réponse
- Durée du traitement
- Effets indésirables



**Durée moyenne de l'utilisation
biologique combinée : 20,5 mois**

Combinaison biologique	Patients
Omalizumab + mepolizumab	11
Omalizumab + dupilumab	6
Omalizumab + benralizumab	4
Mepolizumab + dupilumab	3
Omalizumab + dupilumab + mepolizumab	1

- **5 combinaisons biologiques différentes traitant 12 combinaisons différentes de maladies**
- **L'asthme était la maladie la plus courante traitée avec de multiples agents biologiques**



**15 patients sur 25 ont
signalé une amélioration
des symptômes**

Aucun effet indésirable noté

**L'utilisation simultanée de
plusieurs agents
biologiques a été bien
tolérée mais nécessite des
études systématiques à
plus long terme pour
évaluer cette approche**

Jours de dysphagie en tant que mesure de réponse clinique alternative à l'EoE

Hirano I, et al.



Analyse ad hoc (étude HEROES) évaluant l'utilisation du traitement à base de cendakimab chez des patients atteints d'EoE pour déterminer la validité des JD en tant que mesure de réponse clinique alternative à l'EoE



Un JD est défini comme une réponse « oui » à la question : au cours d'un repas aujourd'hui, avez-vous pu avaler lentement les aliments ou ont-ils été bloqués dans votre gorge ou votre poitrine ?

**Semaine 16,
différences
de LSM dans
les JD**

Tous les patients

- Différence significative pour le cendakimab 360 mg par rapport au placebo ($p=0,0115$)
- Pas de différence significative entre le cendakimab 180 mg et le placebo

Patients non réfractaires aux stéroïdes

- Pas de différence significative entre le cendakimab et le placebo (180 mg, $p=0,8263$; 360 mg, $p=0,3552$)

Patients réfractaires aux stéroïdes

Différence plus significative chez les patients réfractaires aux stéroïdes ($p=0,0079$)

Les JD sont une mesure cliniquement pertinente et facile à interpréter. Les JD peuvent fournir un critère d'évaluation clinique sensible et réactif dans la recherche sur l'EoE, y compris chez les patients atteints d'une maladie réfractaire aux stéroïdes

Suivi de l'inflammation œsophagienne chez des patients atteints d'EoE pendant le traitement

Ackerman S, et al.



Surveiller longitudinalement les réponses muqueuses au traitement dans l'EoE à l'aide d'un instrument validé peu invasif



- 15 patients atteints d'EoE (7 enfants, 8 adultes)
- Ayant fait l'objet de plus de 2 EST (jusqu'à 6)
- Traitement (régimes d'élimination ou TCS)
- Biopsie et mesure du taux d'éosinophiles histologiques pour évaluer les réponses au traitement

EST d'une heure

- Capsule avalée contenant des chaînes
- Quantifie l'inflammation œsophagienne dans l'EoE active ou la rémission

EoEScore

- Probabilité (plage 0–1)
- Maladie active : ≥ 15 eos/hpf, EoEScore $\geq 0,53$
- Rémission : < 15 eos/hpf, EoEScore $< 0,53$

EST, biomarqueurs associés aux éosinophiles

L'éotaxine-3 et la MBP-1 sont significativement corrélées à l'activité de l'EoE avant et après le traitement

EoEScore



Corrélation significative avec l'activité de l'EoE avant et après le traitement (pic d'eos/hpf)

Patients correctement identifiés avec la maladie active par rapport à ceux en rémission associée au traitement (7/8 adultes, 7/7 enfants, 93,3 % des patients)

Les biomarqueurs captés lors du test EST d'une heure et l'EoEScore sont corrélés avec la variation de l'inflammation éosinophile œsophagienne et reflétaient l'état de l'EoE pendant le traitement

Résumé

Traitements
biologiques émergents

Combinaison d'agents
biologiques

Outils de suivi

Traitement
de l'EoE

- Innocuité et efficacité démontrées avec le dupilumab
- Potentiel de traitement de multiples affections atopiques
- Jours de dysphagie et instruments non invasifs