

**Quelles sont les nouveautés pour
l'œsophagite à éosinophiles ?
Discussion basée sur des exemples
concrets de soin de patients**

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 explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health ou touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Exploration de la pathophysiologie et des manifestations cliniques de l'EoE

Dr Stuart Carr

Snö Asthma & Allergy, Abou Dhabi,
Émirats arabes unis



Facteurs périnataux et risques de développement de l'EoE

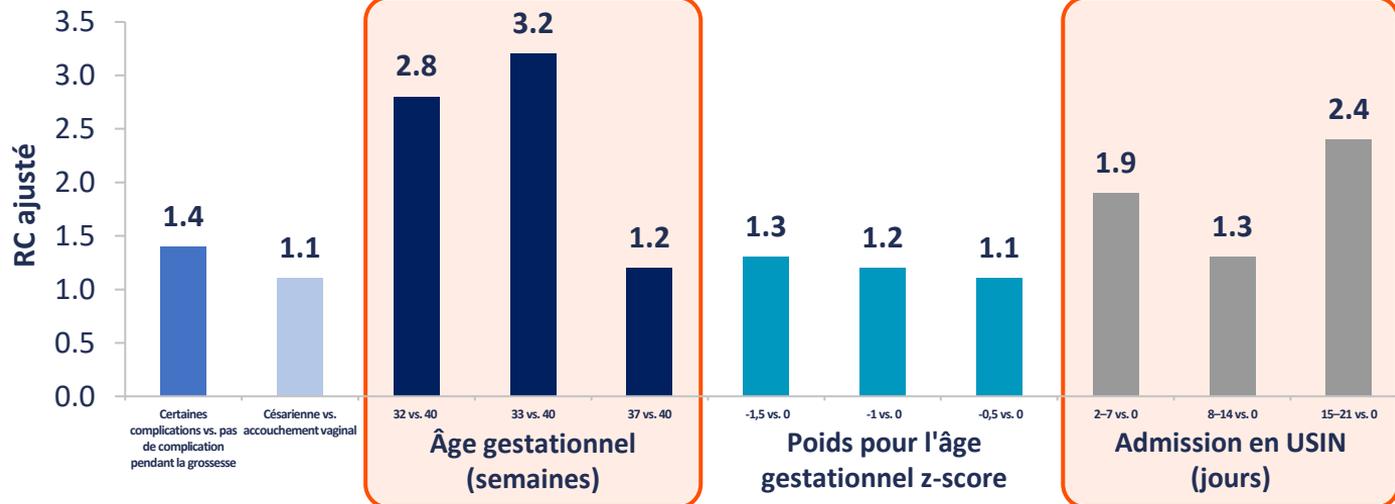


Étude cas-témoin de population et de registre au Danemark, comprenant tous les patients pédiatriques atteints d'EoE avec des années de naissance comprises entre 1997 – 2018



n=393 cas d'EoE, n=3 659 témoins (après exclusions pour données manquantes)

Association de facteurs périnataux avec le développement de l'EoE



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

Contaminants métalliques dans l'eau potable et EoE

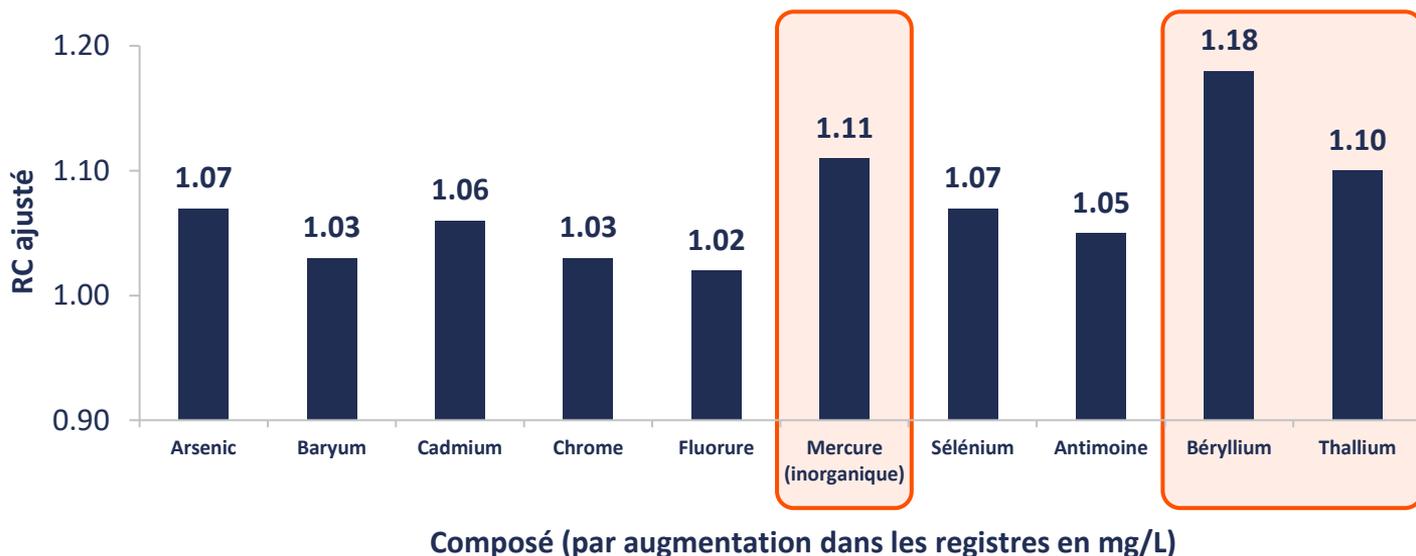


Étude cas-témoin basée aux États-Unis dans une base de données pathologiques de biopsies de l'œsophage



n=29 560 cas d'EoE, n=587 826 témoins

Association entre contaminants métalliques* dans l'eau potable et EoE



Les données montrent une association positive entre certains contaminants métalliques* dans l'eau potable et l'EoE, en particulier le thallium, le mercure inorganique et le béryllium

*Générés par des procédés de fabrication, d'exploitation minière et de raffinage.

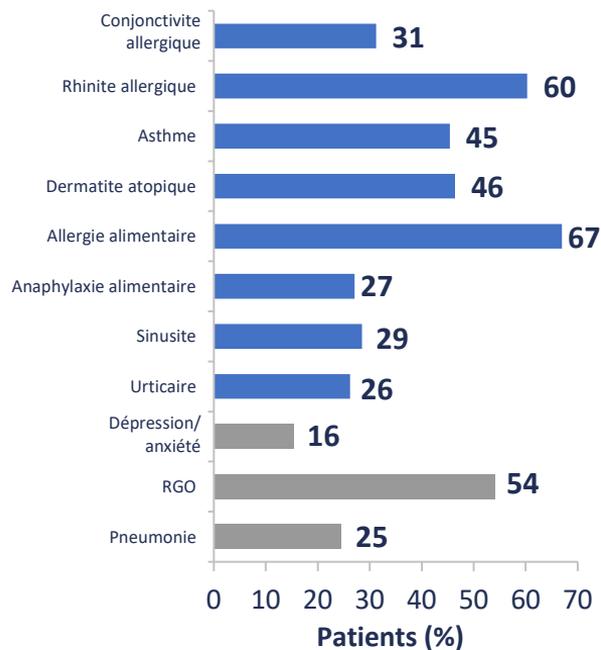
EoE, œsophagite à éosinophiles ; RC, rapport de cotes.

Siebrasse A, et al. Présentée lors de : DDW 2022, Virtuel/San Diego, CA. 21–24 mai 2022. Affiche Su1191.

EoE et autres maladies inflammatoires de type 2

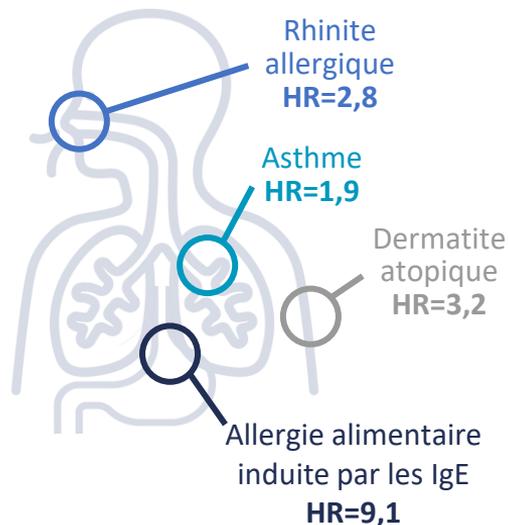
Les comorbidités sont fréquentes chez les patients pédiatriques et adultes atteints d'EoE¹

Comorbidités chez les patients atteints d'EoE



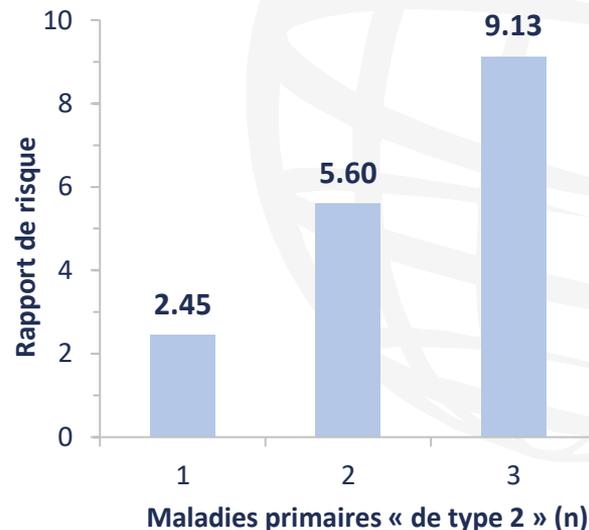
Les maladies primaires de type 2 augmentent la probabilité d'un diagnostic d'EoE secondaire²

Probabilité d'un diagnostic d'EoE secondaire chez les patients atteints d'une maladie primaire de type 2



Le taux de diagnostic d'EoE est plus élevé chez les personnes atteintes de plusieurs maladies allergiques comorbides²

Taux de diagnostic d'EoE par nombre de maladies allergiques primaires



EoE, œsophagite à éosinophiles ; HR, rapport de risque ; IgE, immunoglobulines E ; RGO, reflux gastro-œsophagien.

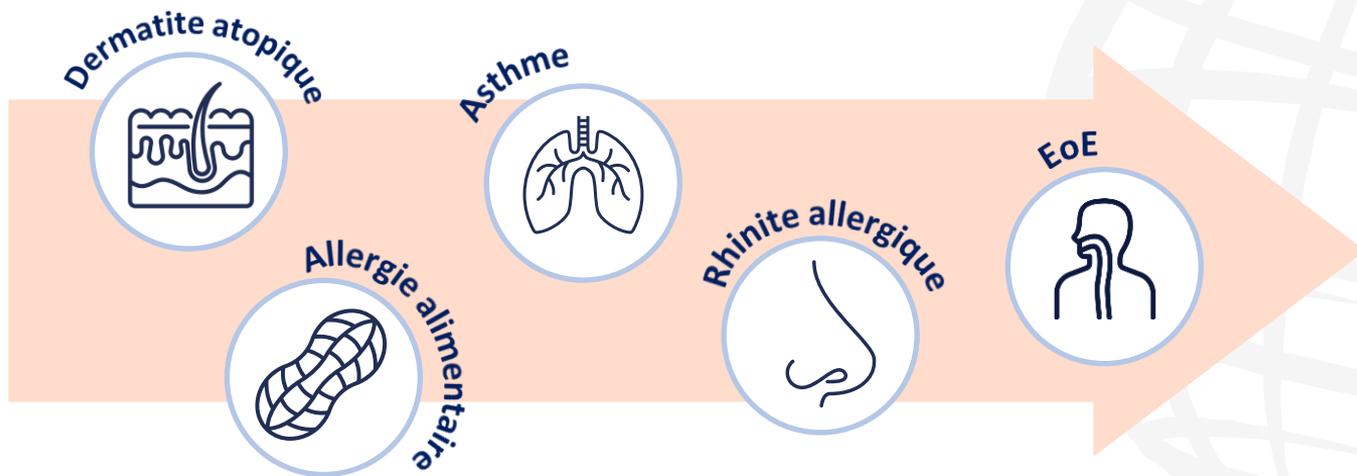
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534-44 ; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.

Marche allergique/atopique

Facteurs d'influence^{1,2}



Marche allergique/atopique^{1,2}



Le nombre et la séquence des affections atopiques sont variables²

EoE, œsophagite à éosinophiles.

1. Capucilli P, Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:111–27 ; 2. Maiello N, et al. *Children (Basel).* 2022;9:450.

Rôle des IgG4 dans l'EoE : données de l'AAAAI 2022

Masuda M, et al.¹

Évaluation prospective des niveaux d'IgG4 spécifiques à l'alimentation dans le plasma et le tractus gastro-intestinal supérieur chez des adultes faisant l'objet d'une endoscopie supérieure

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

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

Erwin E, et al.²

Étude du rôle des IgG4 spécifiques au lait dans l'EoE chez des patients pédiatriques faisant l'objet d'une OGD

EoE (n=66)
Témoins sans EoE (n=113)

Les associations entre les IgG4, les symptômes et la maladie montrent que le lait peut avoir un rôle causal dans l'EoE

Li R-C, et al.³

Étude pilote sur la co-localisation des IgG4 et des protéines de lait chez des patients de la cohorte EoE de l'UVA faisant l'objet d'une biopsie de l'œsophage

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

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



Détails de l'étude



Groupes d'étude



Principales conclusions

Manifestations cliniques de l'EoE

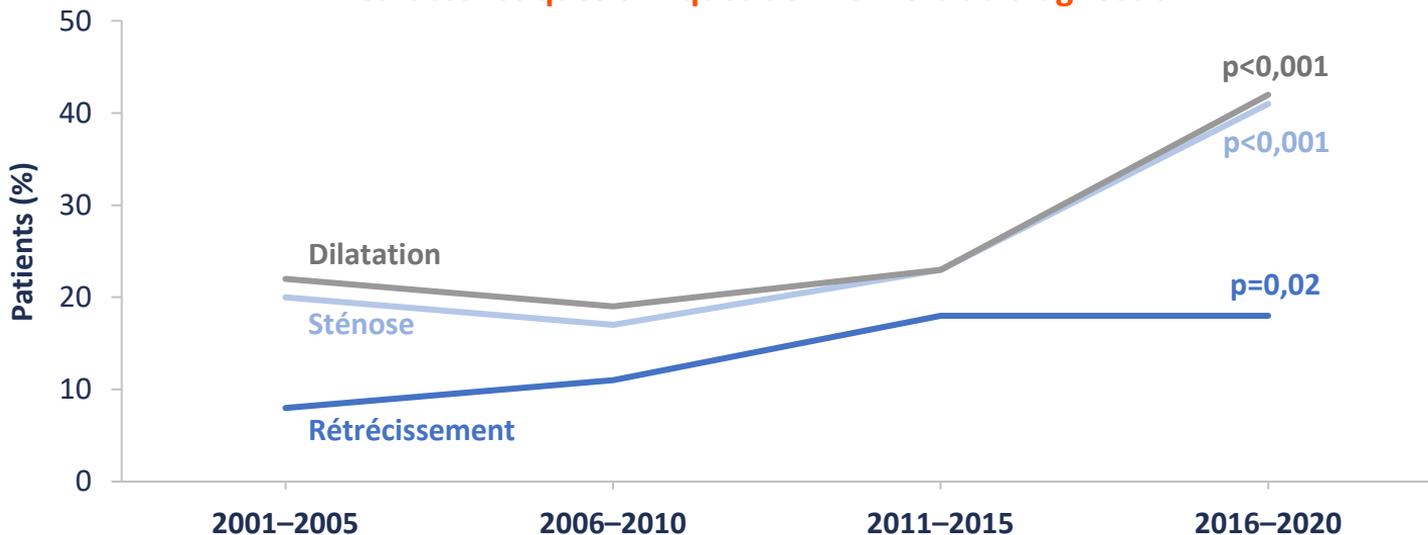


Étude rétrospective de cohorte de patients dans la base de données clinicopathologiques sur l'EoE de l'université de Caroline du Nord



• N=1 064 adultes et enfants atteints d'EoE

Caractéristiques cliniques de l'EoE lors du diagnostic

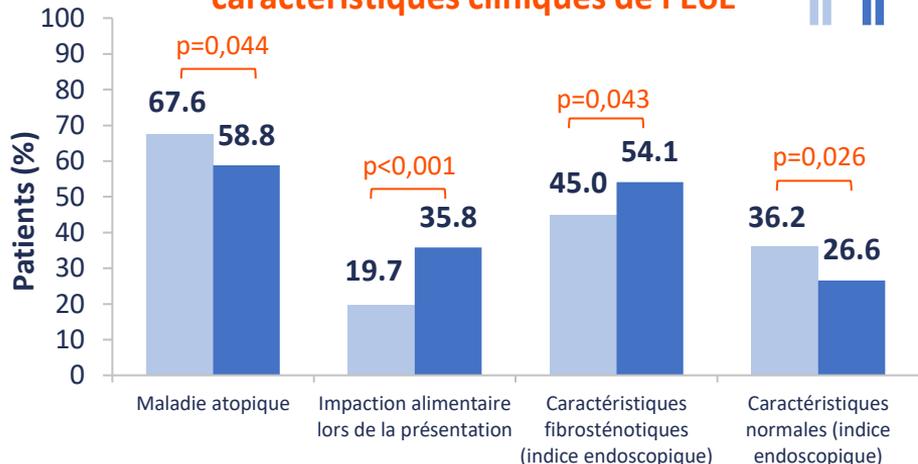


Augmentation de 18 % de la probabilité de sténose annuellement après avoir pris en compte de l'âge et la durée des symptômes pré-diagnostic (RCa 1,18, IC 95 % 1,12-1,23)

Manifestations cliniques de l'EoE

Étude d'observation rétrospective unicentrique basée aux États-Unis des dossiers médicaux de patients atteints d'EoE (n=489)¹

Différences de sexe dans les caractéristiques cliniques de l'EoE



Probabilité de dilatation, hommes vs femmes : **RC 1,985**, p<0,01

Étude cas-témoin rétrospective basée aux États-Unis sur des patients atteints de bol alimentaire et faisant l'objet d'une OGD (N=146, n=51 avec EoE)²

Variation saisonnière des cas de bol alimentaire Printemps/été vs automne/hiver

Patients atteints d'EoE
65 % vs 35 %
p=0,0027

Patients sans EoE
55 % vs 45 %
p=0,3173

EoE, œsophagite à éosinophiles ; OGD, œsophago-gastro-duodénoscopie ; RC, rapport de cotes ; RCa, rapport de cotes ajusté.

1. Folga R, et al. Présentée lors de : DDW 2022, Virtuel/San Diego, CA. 21–24 mai 2022. Affiche EP1110 ; 2. Alali F, Piper MS. Présentée lors de : DDW 2022, Virtuel/San Diego, CA. 21–24 mai 2022. Affiche Su1198.

Prise en charge de l'EoE : diagnostic et traitement des patients pédiatriques

Dr Mário Vieira

Centre de gastroentérologie pédiatrique
Hôpital Pequeno Príncipe
Curitiba, Paraná, Brésil



Présentation de cas

Présentation et antécédents



Âge : 6 ans

Présentation : difficultés d'alimentation, douleurs abdominales légères, vomissements occasionnels, suffocation en mangeant depuis l'âge de 4 ans. Évite la viande et les fruits à moins qu'ils soient en purée, préfère les liquides et mange lentement. Sa mère indique qu'il boit après chaque bouchée. Son gain de poids a commencé à ralentir il y a un an, puis a complètement cessé il y a 6 mois

Antécédents médicaux personnels : asthme et rhinite allergique

Antécédents familiaux : son père souffre d'asthme et présente des symptômes de reflux avec des brûlures d'estomac fréquentes



Examen clinique



Endoscopie : exsudats blancs, œdème muqueux et sillons linéaires



Biopsie : jusqu'à 63 eos/hpf

Tests sanguins : la formule sanguine complète et les tests biochimiques de base étaient normaux, pas d'éosinophilie

Manifestations cliniques de l'EoE pendant l'enfance

Nourrissons et tout-petits¹



- Aversion/intolérance alimentaire
- Vomissements
- Refus de manger
- Étouffement pendant les repas
- Retard de croissance
- Troubles du sommeil

Enfants¹



- Dysphagie
- Impactions alimentaires
- Vomissements/régurgitations
- Étouffement/suffocation avec les textures grossières
- Douleurs abdominales/thoraciques
- Maux de gorge
- Nausées
- Troubles du sommeil
- Diminution de l'appétit

Adolescents²

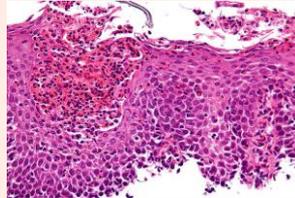


- Dysphagie
- Impactions alimentaires
- Brûlures d'estomac
- Reflux gastro-œsophagien

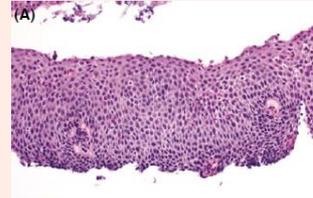
Manifestations endoscopiques et histopathologiques de l'EoE



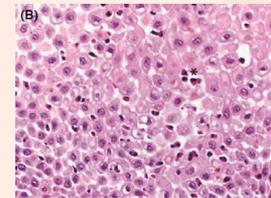
Résultats histopathologiques



≥ 15 eos/hpf¹
(requis pour le diagnostic)



Hyperplasie
basocellulaire²



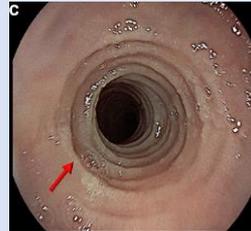
Espaces
intercellulaires dilatés²



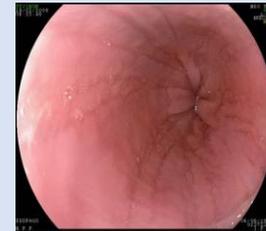
Résultats de l'endoscopie (EREFS)



Œdème³



Anneaux concentriques³



Sillons verticaux⁴



Exsudats blancs⁴

EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos/hpf, éosinophiles par champ de puissance élevée ; EREFS, score de référence endoscopique.

1. Image de Wikimedia Commons. Œsophagite à éosinophiles – grossissement très élevé. Disponible à l'adresse : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eosinophilic_oesophagitis_-_very_high_mag.jpg (consulté le 18 juillet 2022). Attribution - Partage dans les mêmes conditions 3.0 non transposé (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>) ; 2. Warners MJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:940–50 ; 3. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842 ; 4. Images fournies avec l'aimable autorisation du Dr Mário Vieira.

Approche de traitement pour les enfants atteints d'EoE

Étape 1

Discuter des options de traitement disponibles avec le patient et le soignant¹⁻³



Considérations :²

- Âge
- Charge des traitements
- Efficacité anticipée
- Sévérité de la maladie
- Disponibilité des traitements et du personnel (ex. : diététiciens)

Étape 2

Initier le traitement

Thérapie alimentaire^{1,3}

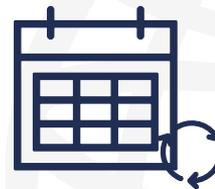
- Élimination empirique
- Élémentaire

Thérapie médicale^{1,3,4}

- IPP
- TCS
- *Dupilumab**

Étape 3

Examiner la réponse clinique et histologique régulièrement^{1,2}



Réponse :^{1,3,5}

- Maintenir la posologie actuelle

Pas de réponse :

- Exclure la non-observance
- Augmenter la posologie actuelle
- Changer/ajouter un traitement
- Dilatation mécanique

*Le dupilumab est approuvé par la FDA pour les patients de ≥ 12 ans atteints d'EoE et pesant ≥ 40 kg.

EoE, œsophagite à éosinophiles ; FDA, US Food and Drug Administration ; IPP, inhibiteur de la pompe à protons ; TCS, corticostéroïdes topiques.

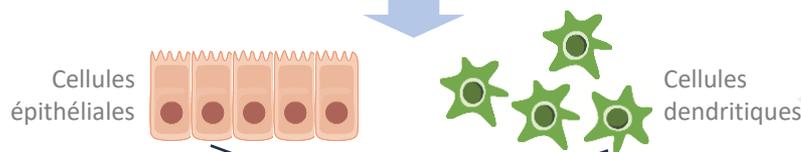
1. Barni S, et al. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230 ; 2. Hirano I, Furuta GT. *Gastroenterology.* 2020;158:840-51 ; 3. Gutiérrez Junquera C, et al. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:376.e1-376.e10 ;

4. FDA. Dupilumab PI. 2022. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s040lbl.pdf (consulté le 7 juin 2022) ;

5. Gonsalves NP, Aceves SS. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1-7.

Agents en cours de développement ciblant la physiopathologie de l'EoE¹⁻⁵

Allergènes alimentaires, aéroallergènes, micro-organismes



Facteurs supplémentaires augmentant la susceptibilité à la maladie

- Atopie
- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux

Adressage, rétention et activation des cellules



Fonction barrière réduite
Hyperplasie basocellulaire, dilatation des espaces intracellulaires pouvant contribuer à des variations de la perméabilité des muqueuses et à l'infiltration des cellules immunitaires

Dupilumab, cendakimab

IL-4, IL-13

Éotaxine-3

Lirentelimab

Siglec-8

Recrutement et infiltration de granulocytes



Mépolizumab

IL-5

TGF-β1

TNF-α

Benralizumab

IL-5Rα

Activation du fibroblaste, dépôt de collagène, hyperplasie des muscles lisses et hypercontractibilité

Sillons, exsudats blancs, œdème, anneaux concentriques, cisaillement longitudinal, sténose, fibrose

EoE, œsophagite à éosinophiles ; IL-5Rα, récepteur de l'interleukine 5α ; ILC2, cellules lymphoïdes innées de type 2 ; Siglec-8, ectine-8 de type Ig liant l'acide sialique ; SP1R, récepteur de sphingosine-1-phosphate ; TGF-β, facteur de croissance transformant bêta ; Th2, lymphocytes T auxiliaires 2 ; TNF-α, facteur de nécrose tumorale-alpha ; TSLP, lymphopoïétine stromale thymique.
1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-8 ; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842 ; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8 ; 4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757-8 ; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Surveillance de l'activité de la maladie chez les enfants atteints d'EoE

Outils et techniques de surveillance actuellement utilisés

Histologie/ endoscopie

Endoscopie et biopsie (eos/hpf, EREFS, caractéristiques supplémentaires, ex. : hyperplasie basocellulaire)^{1,2}

Clinique/ symptômes

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), Pediatric EoE Symptom Score (PEESS) v2.02²

Outils et techniques de surveillance émergents

Histologie/ endoscopie

Endoscopie transnasale, test de la chaîne œsophagienne, éponge œsophagienne, imagerie biophotonique, EoEHSS¹⁻³

Fonctionnel

Sonde d'imagerie fonctionnelle de la lumière, impédance muqueuse, manométrie à haute résolution, ultrasons endoscopiques¹⁻⁴

Biomarqueurs

Sérum/sang/urine, immunohistochimie, épigénétique^{3,5}

Clinique/ histologie/ endoscopie

Index of Severity for EoE (I-SEE)⁶

EoE, œsophagite à éosinophiles ; EoEHSS, EoE Histologic Severity Score ; eos/hpf, éosinophiles par champ de puissance élevée ; EREFS, score de référence endoscopique.

1. Nguyen N, et al. *Front Pediatr.* 2021;9:713027 ; 2. Godwin B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:240-7 ; 3. Hiremath G, Gupta SK. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1655-64 ;

4. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13-9 ; 5. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530 ; 6. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2022; 163:59-76.

Index of Severity for EoE (I-SEE)

Score :



Score total :

<1 : EoE inactive

1–6 : EoE active légère

7–14 : EoE active modérée

≥15 : EoE active sévère



Les points sont accumulés pour chaque caractéristique d'EoE présentée par un patient



Évalué lors du diagnostic initial et de chaque visite ultérieure

Caractéristiques évaluées :

Symptômes

En fonction de la fréquence d'occurrence : hebdomadaire, quotidienne, plusieurs fois par jour ou lors de la perturbation du fonctionnement social

Complications

Impaction alimentaire nécessitant une visite au SU ou une endoscopie ; hospitalisation due à l'EoE ; perforation ; malnutrition ; nécessité d'une formule élémentaire, de stéroïdes systémiques ou d'un traitement immunomodulateur

Caractéristiques inflammatoires

Endoscopie : œdème localisé ou diffus, sillons et/ou exsudats
Histologie : 15–60 eos/hpf ou >60 eos/hpf

Caractéristiques fibrostenotiques

Endoscopie : anneaux/sténoses présents, mais l'endoscope passe facilement ou nécessite une dilatation
Histologie : hyperplasie de la zone basale, fibrose de la lamina propria ou altération épithéliale de surface et cellules épithéliales dyskératosiques

Prise en charge de l'EoE : diagnostic et traitement des patients adultes

Pr Arjan Bredenoord

Centre médical de l'université
d'Amsterdam
Amsterdam, Pays-Bas



Cas d'une patiente

Présentation et antécédents

Âge : 29 ans

Présentation : symptômes d'inconfort épigastrique, brûlures d'estomac et dysphagie au cours des 5 dernières années, ce qui a conduit à l'adaptation des habitudes alimentaires (ex. : boire après chaque bouchée de nourriture)

Antécédents médicaux personnels : allergies aux noix, soja et légumineuses. La patiente tente de maintenir un régime d'élimination ciblée pour ses allergies, mais admet qu'elle ne le respecte pas toujours

Antécédents familiaux : aucun signalé



Examen clinique

Endoscopie : sillons, anneaux, œdème muqueux



Biopsie : jusqu'à 63 eos/hpf

Tests sanguins : la formule sanguine complète et les tests biochimiques de base étaient normaux, pas d'éosinophilie



RGO : un diagnostic différentiel clé pour l'EoE^{1,2}

	Caractéristiques	EoE	RGO
	Symptôme dominant	Dysphagie	Brûlures d'estomac, régurgitations
	Impactions alimentaires	Courant	Peu courant
	Sexe	Prédominance masculine (3:1)	Hommes = femmes
	Résultats endoscopiques	Œdème, anneaux, exsudats, sillons, sténoses, œsophage ayant l'apparence de papier crépon, œsophage de calibre étroit. La minorité présente des résultats normaux	Érosions, ulcères, adénocarcinome de Barrett, sténoses. La majorité présente des résultats normaux
	Histologie, eos/hpf	≥15	<5
	Étiologie	Réponse à médiation immunitaire ou antigénique	Reflux acide
	Affections atopiques associées	Asthme allergique, dermatite atopique et rhinite allergique	Aucune
	Test de pH ambulatoire	Généralement négatif, parfois positif	Positif

EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos/hpf, éosinophiles par champ de puissance élevée ; RGO, reflux gastro-œsophagien.

1. Attwood SE. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:132–8 ; 2. Capucilli P and Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:111–27.

Options de traitement actuelles pour les adultes atteints d'EoE

Proportion de patients obtenant une rémission histologique (<15 eos/hpf)*



*Les données proviennent d'essais différents en termes de thérapie, de dosage et de méthodes d'administration, mais avec des seuils homogènes de <15 eos/hpf indiquant une rémission histologique ;

[†]La réponse variait selon le type d'alimentation : l'élimination des aliments sous contrôle allergique était associée aux taux de rémission les plus faibles, tandis que le régime élémentaire présentait les taux de rémission les plus élevés ; [‡]Aux États-Unis.

EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos/hpf, éosinophiles par champ de puissance élevée ; IPP, inhibiteur de la pompe à protons ; TCS, corticostéroïdes topiques.

1. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22 ; 2. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86 ; 3. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33 ;

4. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73 ; 5. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48 ; 6. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312 ;

7. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:doi: 10.1177/1756284820980860.

Traitements émergents pour les adultes atteints d'EoE

SP1R



Cellule Th2

Etrasimod^{1,2}

Phase II : NCT04682639 (VOYAGE)

Âge 18–65 ans

mai 2023

IL-13



Cendakimab^{1,2}

Phase III : NCT04753697, NCT04991935

Âge 12–75 ans

Juillet 2024 ; août 2026

IL-5



Mépolizumab^{1,2}

Phase II : NCT03656380

Âge 16–75 ans

Juillet 2022

IL-5R α



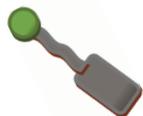
Benralizumab^{1,2}

Phase III : NCT04543409 (MESSINE)

Âge 12–65 ans

Mai 2024

Siglec-8



Lirentelimab^{1,2}

Phase II/III : NCT04322708 (KRYPTOS)

Âge 12–80 ans

Mai 2022

IL-4R α



IL-13R α 1

Dupilumab^{1,2}

Phase III : NCT03633617 (LIBERTY EoE TREET)

Âge \geq 12 ans

Juillet 2022

Phase IV : NCT05247866

Âge 6–25 ans

Septembre 2025

EoE, œsophagite à éosinophiles ; IL, interleukine ; IL-4R α , sous-unité α du récepteur de l'IL-4 ; IL-5R, récepteur de l'IL-5 ; IL-5R α , sous-unité α du récepteur de l'IL-5 ; IL-13R α 1, sous-unité α 1 du récepteur de l'IL-13 ; Siglec-8, lectine-8 de type Ig liant l'acide sialique ; SP1R, récepteur de sphingosine-1-phosphate ; Th2, lymphocytes T auxiliaires 2.

1. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842 ; 2. ClinicalTrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (consulté le 15 juin 2022).

Surveiller l'activité de la maladie et de la réponse au traitement chez les adultes atteints d'EoE

Outils et techniques de surveillance actuellement utilisés

Clinique/ symptômes

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ),
EoE Activity Index (EEsAI)^{1,2}

Histologie

Biopsie (eos/hpf, caractéristiques supplémentaires, ex. : hyperplasie basocellulaire)^{1,2}

Endoscopie

EREFS^{1,2}

Qualité de vie

Adult EoE Quality of Life Instrument
(EoO-QOL-A)^{1,2}

Outils et techniques de surveillance émergents

Histologie

Test de la chaîne œsophagienne,
éponge œsophagienne^{1,2}

Fonctionnel

Sonde d'imagerie fonctionnelle de la lumière,
manométrie à haute résolution, ultrasons
endoscopiques^{1,3-6}

Biomarqueurs

Sérum/sang, immunohistochimie, épigénétique⁷⁻¹⁰

EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos/hpf, éosinophiles par champ de puissance élevée ; EREFS, score de référence endoscopique.

1. Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335–58 ; 2. Schoepfer A, et al. *Dis Esophagus.* 2016;29:959–66 ; 3. Pannala R, et al. *VideoGIE.* 2022;7:1–20 ; 4. Visaggi P, et al. Présentée lors de : DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 mai 2022. Affiche Su1189 ; 5. Wong S, et al. *JGH Open.* 2020;4:851–5 ; 6. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9 ; 7. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530 ; 8. Venkateshaiah SU, et al. *Int J Basic Clin Immunol.* 2021;4:1–8 ; 9. Sarbinowska J, et al. *Biomolecules.* 2021;11:890 ; 10. Bhardwaj N, et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720953378.