

Exploration de l'œsophagite à éosinophiles : comment la prise en charge pluridisciplinaire peut-elle améliorer les résultats ?



Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation 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*

Panel d'experts



Pr Jonathan Spergel
Children's Hospital of
Philadelphia, Philadelphie,
États-Unis



Pr Arjan Bredenoord
Amsterdam University Medical
Center, Amsterdam, Pays-Bas



Dr Isabel Skypala
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust, Londres,
Royaume-Uni



Ordre du jour

Pathophysiologie de l'EoE : que voyons-nous chez les patients ?

Symptômes de l'EoE : quel est le fardeau pour les patients ?

Prise en charge de l'EoE : quelles sont les options émergentes pour les patients ?

Conversation 1

Pathophysiologie de l'EoE : que voyons-nous chez les patients ?

Pr Jonathan Spergel
Allergologue/immunologue



Pr Arjan Bredenoord
Gastro-entérologue



Facteurs environnementaux et génétiques qui contribuent au développement de l'EoE



Rapport hommes/femmes ~3:1¹



Plus de 30 gènes candidats identifiés, affectant principalement la fonction barrière épithéliale ou la réponse immunitaire à médiation Th2^{2,3}

Fréquence de l'EoE chez les jumeaux et les frères et sœurs par rapport à la prévalence dans la population générale⁴

41 % de jumeaux monozygotiques

22 % de jumeaux dizygotiques

2,4 % de frères et sœurs

5,5/10 000 population générale

Facteurs de risque environnementaux associés à l'EoE

- Accouchement prématuré¹
- Accouchement par césarienne^{1,5}
- Allaitement maternel avec complément^{1,5}
- Admission en USI néonataux^{1,5}
- Usage de médicaments antibiotiques ou anti-sécrétoires en bas âge^{1,5}
- Possession d'animaux domestiques à fourrure en bas âge⁵
- *Helicobacter pylori*

EoE, œsophagite à éosinophiles ; Th2, lymphocytes T auxiliaires 2 ; USI, unité de soins intensifs.

1. Lucendo AJ, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1–16 ; 2. Lyles J, Rothenberg M. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:46–53 ; 3. Muir A, Falk GW. *JAMA.* 2021;326:1310–18 ;

4. Alexander ES, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 1084–92 ; 5. Jensen ET, Dellon ES. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:32–40.

Physiopathologie de l'EoE¹⁻⁵

Allergènes alimentaires, aéroallergènes, micro-organismes



IL-25, IL-33, TSLP

Adressage, rétention et activation des cellules



IL-4, IL-13

IL-5

IL-5

Éotaxine-3

Recrutement et infiltration de granulocytes

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



TGF- β 1

TNF- α

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

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

Facteurs supplémentaires augmentant la susceptibilité à la maladie

- Atopie
- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux

IL-5R α , récepteur α de l'IL-5 ; ILC2, cellules lymphoïdes innées de type 2 ; Siglec-8, lectine-8 de type Ig liant l'acide sialique ; SP1R, récepteur de phosphate de sphingosine-1 ; TGF- β , facteur de croissance transformant bêta ; Th2, lymphocytes T auxiliaires 2 ; TNF- α , facteur de nécrose tumorale-alpha ; TSLP, lymphopoiétine stromale thymique.
1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-18 ; 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.

Conversation 2

Symptômes de l'EoE : quel est le fardeau pour les patients ?

Pr Jonathan Spergel
Allergologue/immunologue



Pr Arjan Bredenoord
Gastro-entérologue



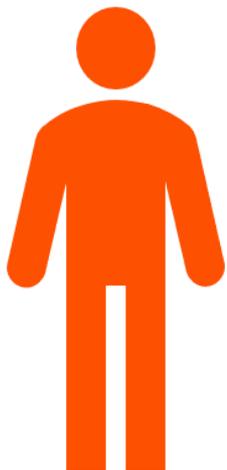
Dr Isabel Skypala
Diététicienne



Cas clinique – Martin

ANTÉCÉDENTS DU PATIENT

- Homme, 33 ans
- Antécédents personnels de rhinite et d'asthme, diagnostiqués à la fin de l'adolescence
- Antécédents familiaux d'allergie et d'asthme
- Non-fumeur, buveur social
- Se présente au SAE avec des impactions alimentaires
- Au cours des 5 dernières années, la dysphagie est devenue plus sévère et il ressent souvent des brûlures d'estomac lorsqu'il mange
- Indique adapter ses habitudes alimentaires pour essayer de réduire les futures impactions, et avoir peur de manger des aliments solides
- Les symptômes affectent son humeur et sa vie sociale



EXAMEN CLINIQUE

Endoscopie :

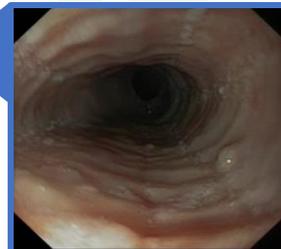
- Exsudats blancs
- Œdème muqueux avec anneaux multiples
- Sillons verticaux linéaires dans la muqueuse de l'œsophage

Biopsie :

- Éosinophiles : jusqu'à 48 eos/hpf

Tests sanguins :

- La formule sanguine complète et les tests biochimiques de base étaient normaux
- Pas d'éosinophilie



Résultats de l'endoscopie

Conversation 3

Prise en charge de l'EoE : quelles sont les options émergentes pour les patients ?

Pr Jonathan Spergel
Allergologue/immunologue



Pr Arjan Bredenoord
Gastro-entérologue



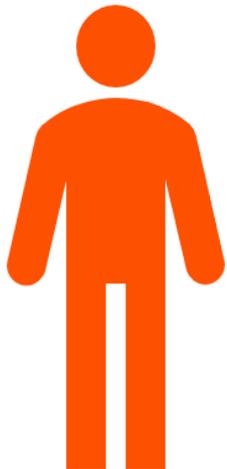
Dr Isabel Skypala
Diététicienne



Cas clinique – Martin

ANTÉCÉDENTS DU PATIENT

- Homme, 33 ans
- Antécédents personnels de rhinite et d'asthme, diagnostiqués à la fin de l'adolescence
- Antécédents familiaux d'allergie et d'asthme
- Non-fumeur, buveur social
- Se présente au SAE avec des impactions alimentaires
- Au cours des 5 dernières années, la dysphagie est devenue plus sévère et il ressent souvent des brûlures d'estomac lorsqu'il mange
- Indique adapter ses habitudes alimentaires pour essayer de réduire les futures impactions, et avoir peur de manger des aliments solides
- Les symptômes affectent son humeur et sa vie sociale



EXAMEN CLINIQUE

Endoscopie :

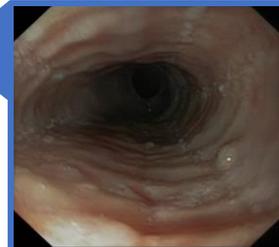
- Exsudats blancs
- Œdème muqueux avec anneaux multiples
- Sillons verticaux linéaires dans la muqueuse de l'œsophage

Biopsie :

- Éosinophiles : jusqu'à 48 eos/hpf

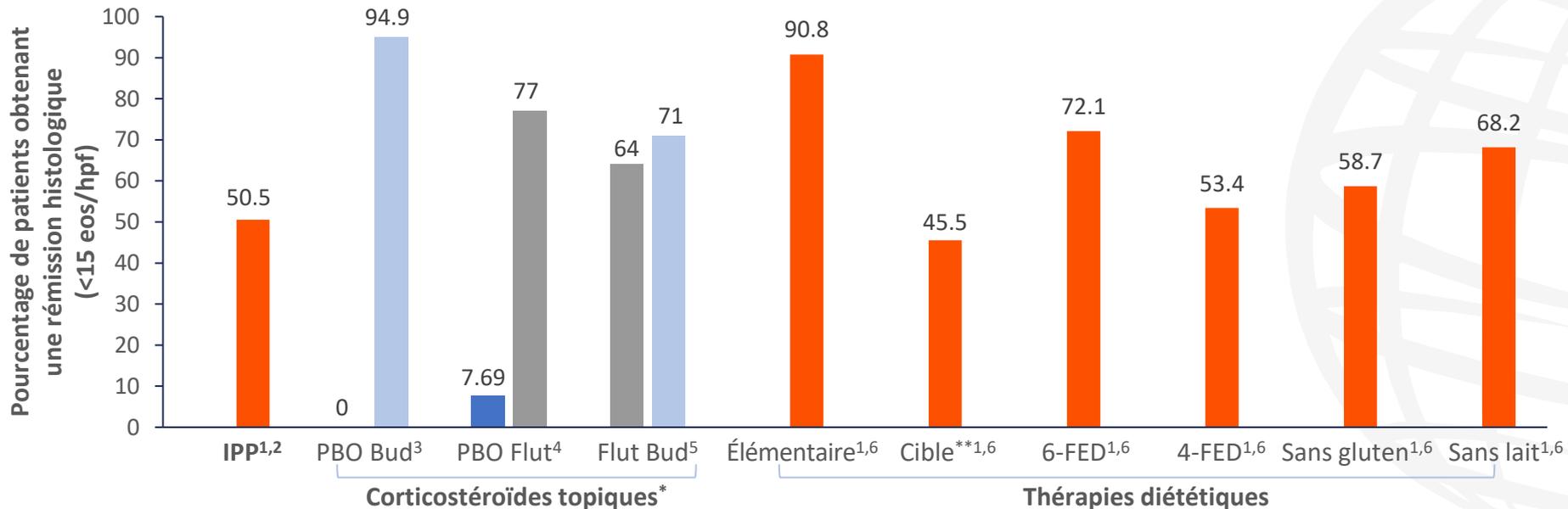
Tests sanguins :

- La formule sanguine complète et les tests biochimiques de base étaient normaux
- Pas d'éosinophilie



Résultats de l'endoscopie

Rémission histologique avec interventions thérapeutiques dans l'EoE



*Les données concernant l'efficacité des corticostéroïdes topiques proviennent d'essais randomisés contrôlés par placebo qui différaient en termes de médicaments, de dosages et de méthodes d'administration, mais avec des seuils homogènes de <15 eos/hpf indiquant une rémission histologique ; **Élimination d'aliments en fonction de résultats de tests d'allergies.

Bud, budésonide ; EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos, éosinophiles ; 4-FED, régime d'élimination de 4 aliments ; 6-FED, régime d'élimination de 6 aliments ; flut, fluticasone ; hpf, champ de puissance élevée (high power field) ; IPP, inhibiteur de la pompe à protons ; PBO, placebo.

1. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;14:1–17 ; 2. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22 ; 3. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86 ; 4. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33 ; 5. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73 ; 6. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.

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



IL-25, IL-33, TSLP

Tezepelumab

Adressage, rétention et activation des cellules

Étrasimod



Cellule Th2



Cellule ILC2

Dupilumab, cendakimab

IL-4, IL-13

Éotaxine-3

IL-5

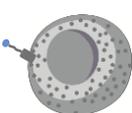
IL-5

Mepolizumab, reslizumab

Recrutement et infiltration de granulocytes

Antolimab / lirentelimab

Siglec-8



Mastocyte

Basophile

Éosinophile

TGF-β1

Losartan

TNF-α

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

Benralizumab

IL-5Rα

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

IL-5Rα, récepteur α de l'IL-5 ; ILC2, cellules lymphoïdes innées de type 2 ; Siglec-8, lectine-8 de type Ig liant l'acide sialique ; SP1R, récepteur de phosphate de sphingosine-1 ; 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;326:1310-18 ; 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.

Résultats du dupilumab dans l'EoE



Analyse graphique rétrospective de patients recevant du dupilumab pour une maladie atopique primaire* avec un diagnostic clinique d'EoE (N=45)¹

Histologie¹
(Suivi, n=26) Amélioration globale (avant vs après le dupilumab) : 52,9 vs 4,5 eos/hpf, p<0,001 22 patients <6 eos/hpf

Amélioration des symptômes d'EoE
(Suivi, n=34)¹ 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 alimentaire¹ 29/29 patients

Le dupilumab a considérablement amélioré le contrôle histologique de l'EoE et le contrôle symptomatique de l'EoE, en plus de réduire les médicaments contre l'EoE / l'extension du régime alimentaire, lorsqu'il a été démarré pour la maladie atopique primaire¹



Essai de Phase III contrôlé par placebo en trois parties (A, B et C) sur le dupilumab chez des adolescents/adultes atteints d'EoE (LIBERTY EoE TREET, NCT03633617)²

Partie B : patients randomisés avec administration hebdomadaire de 300 mg de dupilumab (n=80) ou de placebo (n=79)²

Résultats cliniques et histologiques avec le dupilumab à la Semaine 24 par rapport au placebo :²

Rémission histologique[†]

58,8 % vs 6,3 % (p<0,0001)

Amélioration de la dysphagie

Les moindres carrés représentent des variations absolues du score DSQ :
-23,78 vs -13,86 (p<0,0001)

Innocuité

TEAE globaux :
83,8 % vs 70,5 %
TEAE les plus courants :
réactions au niveau du site d'injection (37,5 % vs 33,3 %),
fièvre (6,3 % vs 1,3 %)

L'administration hebdomadaire de dupilumab a été associée à des améliorations significatives des symptômes de l'EoE sur une période de 24 semaines par rapport au placebo, avec une plus grande proportion de patients obtenant une rémission histologique ; le dupilumab présentait un profil d'innocuité acceptable²

*Raison de la prescription de dupilumab : AD (n=27), asthme (n=11), usage compassionnel (n=4), polypes nasaux (n=3) ; [†]Nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens de ≤6 eos/hpf. AD, dermatite atopique ; DSQ, Dysphagia Symptom Questionnaire ; EoE, œsophagite à éosinophiles ; eos, éosinophiles ; hpf, champ de puissance élevée (high power field) ; TEAE, effet indésirable lié au traitement.

1. Spergel B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;00:1-5 ; 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.