

Œsophagite à éosinophiles



Dr Gildas PHELIP
Gastro-Entérologie
GHM les Portes du Sud
Vénissieux

Contexte

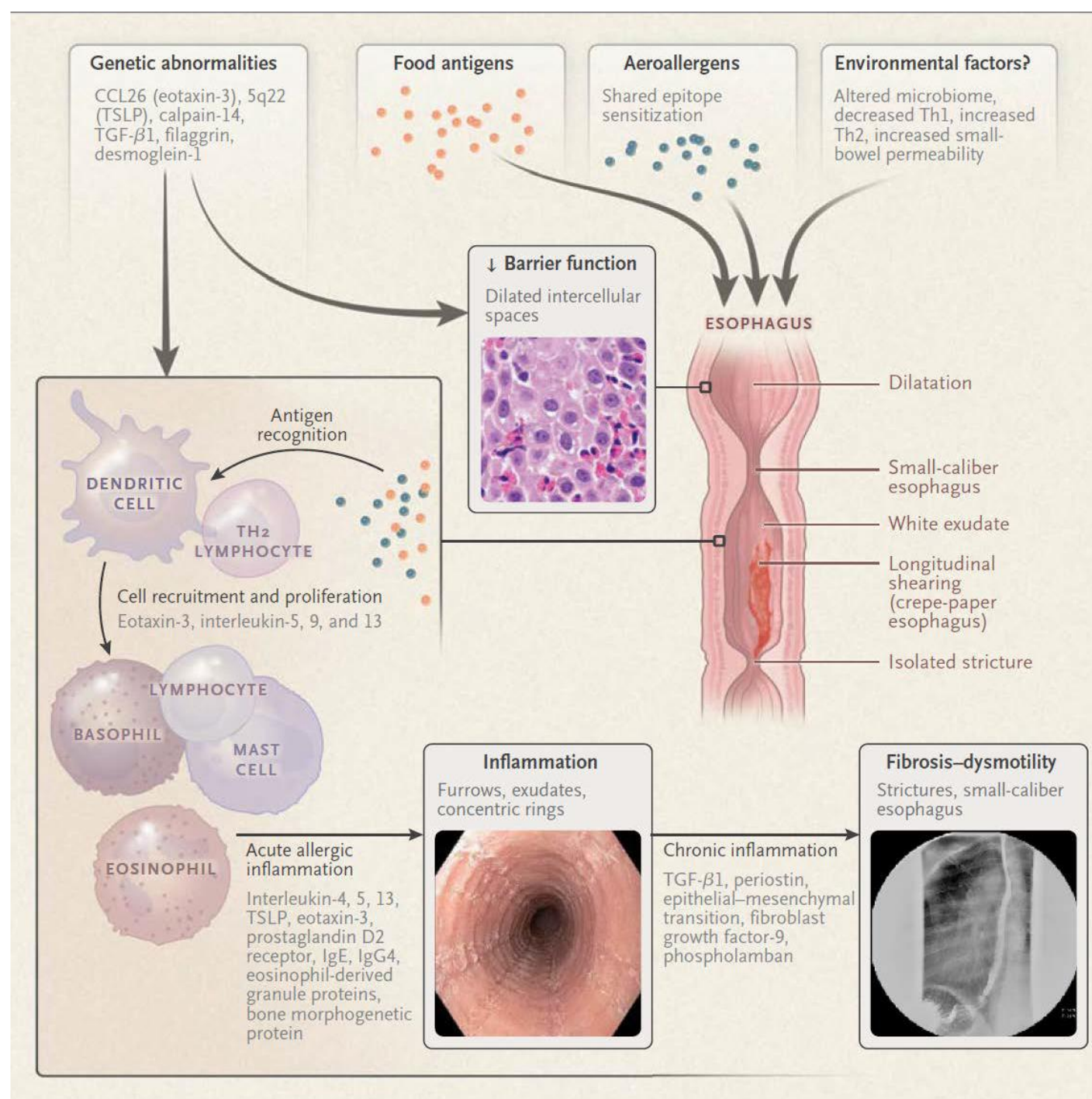
- Homme de 25 ans
- Admis aux urgences pour impaction œsophagienne alimentaire
- Episode identique 1 an avant :
 - Ablation du CE alimentaire
 - FOGD normale
 - Pas d'autre examen complémentaire

- Dysphagie modérée depuis des années, pas de RGO Mange avec prudence certains aliments (viandes)
- Pas de perte de poids

- ATCD : Appendicectomie Rhinite allergique

Contexte

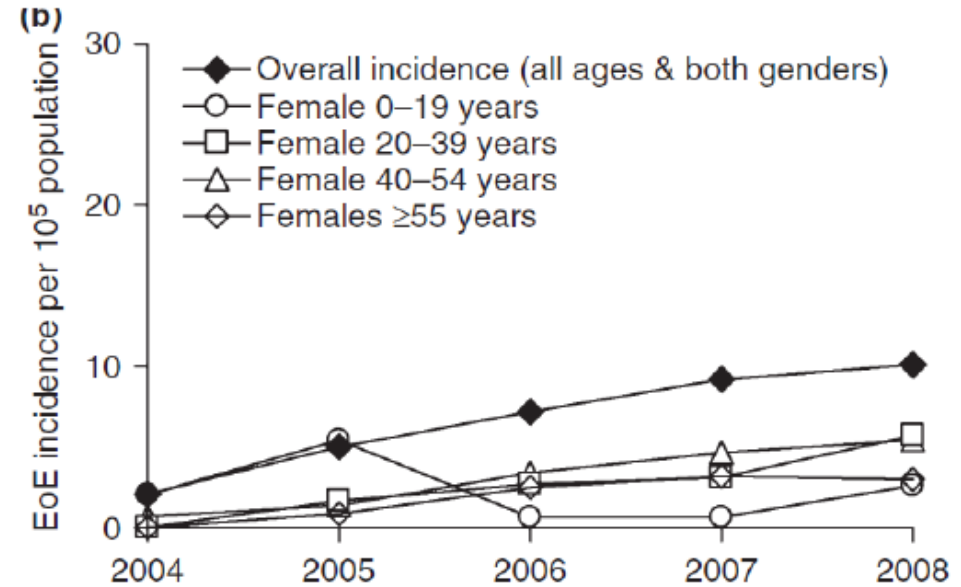
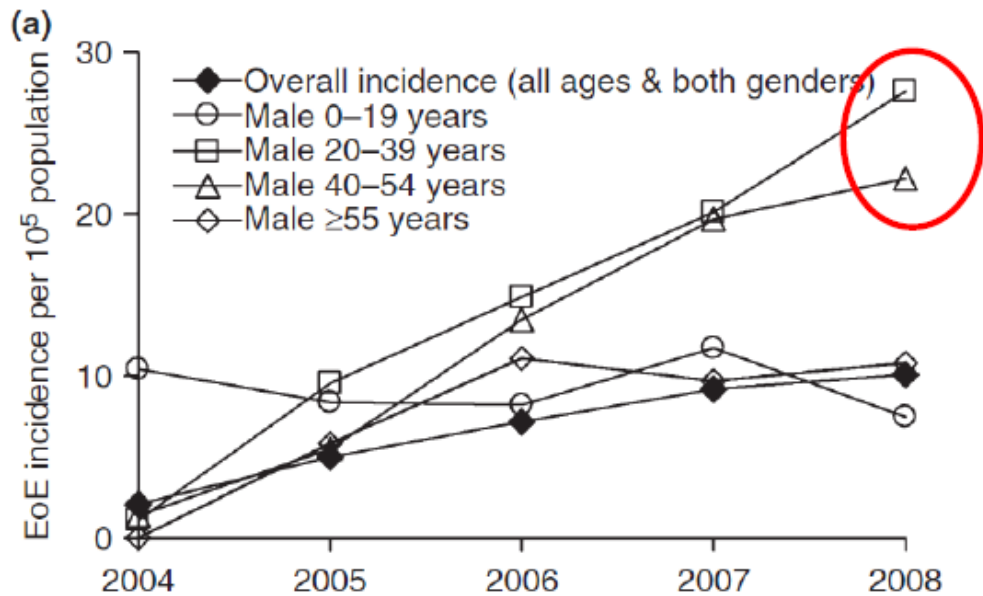
- Homme de 25 ans
- Admis aux urgences pour impaction œsophagienne alimentaire
- Episode identique 1 an avant :
 - Ablation du CE alimentaire
 - FOGD normale
 - Pas d'autre examen complémentaire
- Dysphagie modérée depuis des années, pas de RGO Mange avec prudence certains aliments (viandes)
- Pas de perte de poids
- ATCD : Appendicectomie Rhinite allergique



L'œsophagite à éosinophiles est une pathologie œsophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire caractérisée par une réaction inflammatoire locale au sein de laquelle prédominent les éosinophiles. Il s'agit d'une forme d'allergie alimentaire, la plupart des allergènes responsables provenant de l'alimentation.

Epidémiologie

- Incidence de 5 à 10/100 000
- Augmentation croissante, prédominance masculine
- Plus de biopsies ++

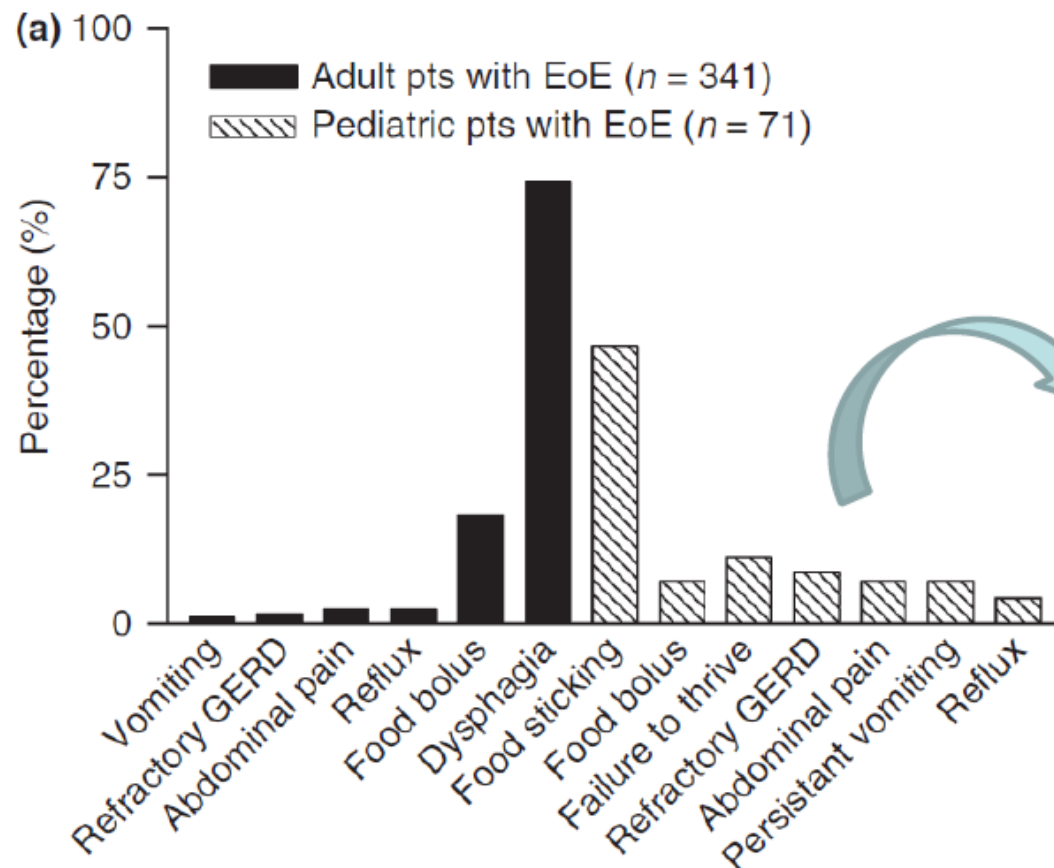


Présentation clinique

Dysphagie sélective, le plus souvent ancienne et bien tolérée

Impaction alimentaire ++

Pyrosis réfractaire très rare



**Présentation un peu
différente chez l'enfant**

Classification endoscopique

Aspect endoscopique normal dans 10 à 25% des cas

Biopsies systématiques en cas de dysphagie inexplicée

Critères majeurs

Anneaux œsophagiens (aspect « pseudo-trachéal »)

- Grade 0 : Aucun
- Grade 1 : Léger (discrets, circonférentiels visibles à l'insufflation)
- Grade 2 : Modéré (nets mais n'empêchant pas le passage de l'endoscope)
- Grade 3 : Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)

Exsudats (dépôts blanchâtres, plaques)

- Grade 0 : Aucun
- Grade 1 : Modéré (< 10 % de la muqueuse)
- Grade 2 : Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)

Sillons longitudinaux

- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présents

Œdème (disparition de la vascularisation, pâleur de la muqueuse)

- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présent

Sténose

- Grade 0 : Absente
- Grade 1 : Présent

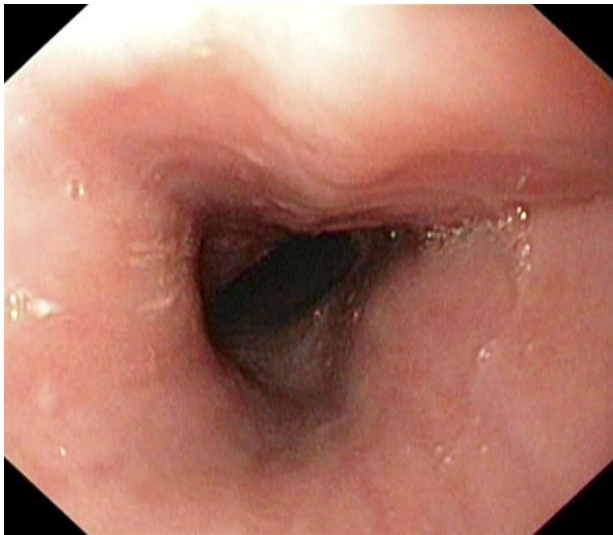
Critères mineurs

Friabilité muqueuse (passage de l'endoscope, biopsie)

- Grade 0 : Absente
- Grade 1 : Présent

Rétrécissement de la lumière œsophagienne

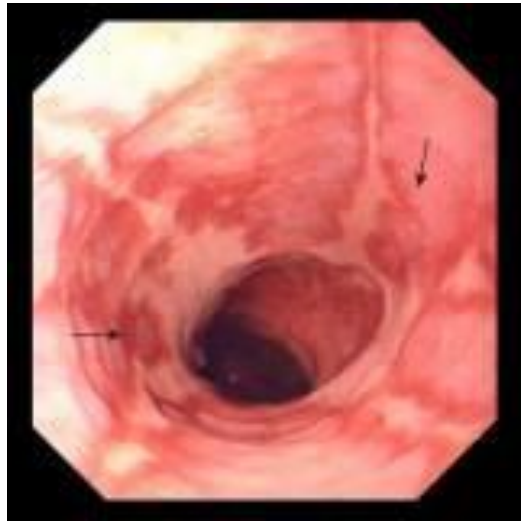
- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présent



Œsophage normal



Anneaux



Sillons
longitudinaux



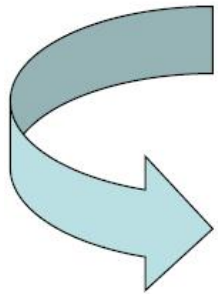
Dépôts



Sténose

Confirmation diagnostic = biopsies œsophagiennes

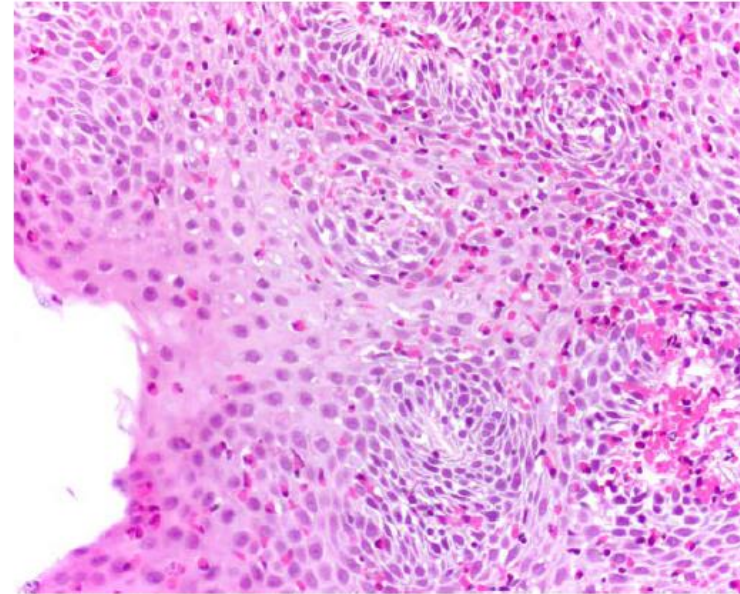
≥ 6 biopsies



- > Oesophage proximal
- > Oesophage distal

Sensibilité de 100%

--> A réaliser même si endoscopie normale



≥ 15 eos intrapéthéliaux/HPF
Microabcès à éosinophiles

Dhar et al, Gut 2022

Diagnostic différentiel

Gastroentérite à éosinophiles

Syndrome hyperéosinophilique

Reflux gastro-œsophagien

Maladie de Crohn

Infection

Vascularités et connectivités

Achalasie

Pemphigus

Allergie médicamenteuse

Objectifs thérapeutiques

Soulagement symptomatique

Rémission histologique (previent l'évolution fibrosante)

Surveillance :

Suivi de la compliance et des complications du traitement

Suivi endoscopique (selon symptômes?)

Traitement d'entretien

Eosinophilie œsophagienne et IPP

30-50% de répondeurs

> clinique et histologie

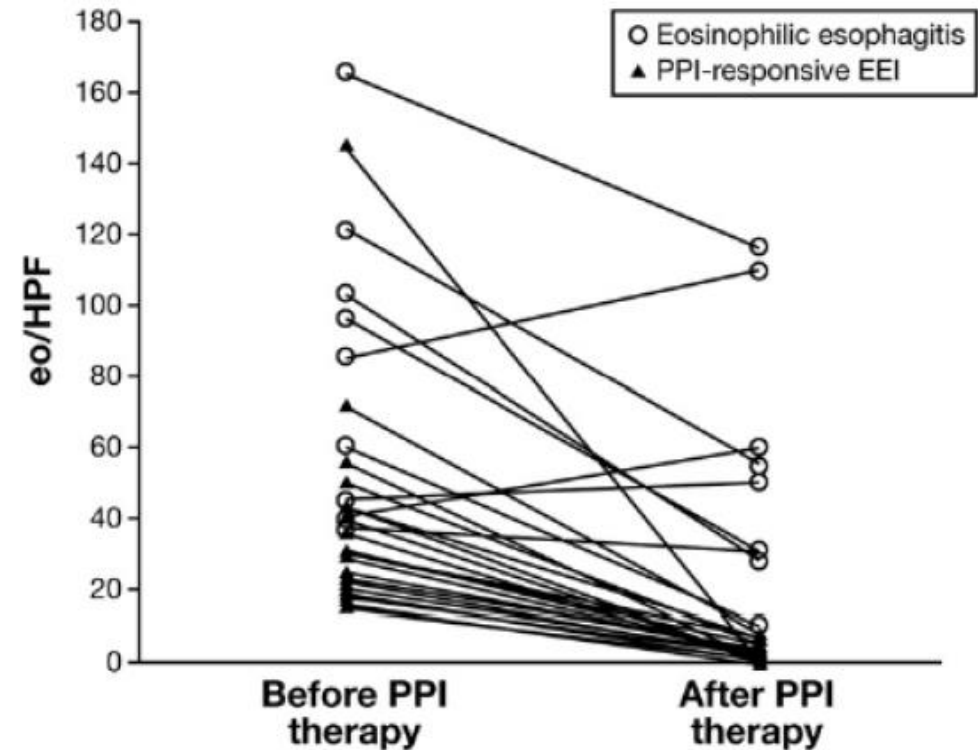


Figure 2. Outcome of peak eosinophil count in esophagus biopsies in patients with EEI (n = 35), before and after acid suppressive therapy. Eosinophil count (median and range) before proton pump inhibitor (PPI) therapy was 36 eo/HPF (15–165) and after PPI therapy was 3 eo/HPF (0–116) ($P < .01$).

Eosinophilie œsophagienne et IPP

L'œsophagite œsophagienne répondant aux IPP est une forme d'OeE

- **les caractéristiques cliniques et immunologiques sont identiques**
- **La réponse aux IPP n'exclut pas le diagnostic**
- **Le mécanisme d'action des IPP est mal connu**

Amélioration de l'intégrité muqueuse (↑ barrière épithéliale)

Effets anti-inflammatoires directs

Ils représentent le traitement de 1^{ère} intention de l'OeE

Trouver la dose minimale efficace, pas de perte d'efficacité

Inhibiteur de la pompe à protons

- Traitement de première ligne
- Pas d'AMM
- IPP double dose (deux prises par jour)
- Traitement d'attaque 8 à 12 semaines puis entretien à dose minimale efficace
- Réponse chez 50 % des patients après traitement d'attaque

Corticoïdes topiques

Corticoïdes en nébulisation

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|------------|
| - fluticasone 250µg/dose | 2 bouffées matin et soir | 8 semaines |
| - budésonide 1mg/2ml | 1 bouffée matin et soir | 8 semaines |

> Pulvériser dans la bouche et déglutir ++

Corticoïdes gel visqueux

- | | |
|--------------|--------------------------------|
| - Budésonide | préparation magistrale 1mg/2ml |
| | Une prise matin et soir |

- **Faire un bain de bouche à l'eau (sans avaler) après chaque prise**
- **Aucun aliment solide ou liquide dans les 30 minutes suivant la prise**

Corticoïdes topiques

- DEPUIS AVRIL 2022:
- JORVEZA (budésonide) comprimé orodispersible
 - Traitement d'attaque : 2 mg/jour soit 1 mg matin et soir pendant six semaines à renouveler si besoin
 - Traitement d'entretien 1 mg/jour soit 0,5 mg matin et soir

Place du médicament

JORVEZA (budésouide sous forme de comprimés orodispersibles) est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être réservé aux patients adultes n'ayant pas répondu aux IPP utilisés hors AMM, seule population pour laquelle son efficacité et sa tolérance sont documentées *versus* placebo. En effet, JORVEZA (budésouide) a été évalué dans des études qui ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue après un traitement d'au moins 4 semaines avec une dose qui devait être au moins la dose standard selon le RCP.

JORVEZA (budésouide) est actuellement le seul médicament et notamment le seul corticoïde à disposer d'une AMM en France dans le traitement l'OeE et par conséquent il est le corticoïde de choix dans cette indication.

La place de JORVEZA (budésouide) par rapport aux médicaments actuellement prescrits hors AMM, IPP et corticoïdes en spray déglutis, ne peut être définie faute de données comparatives directes. En comparaison aux autres corticoïdes utilisés hors AMM, JORVEZA (budésouide) présente l'avantage d'une forme galénique mieux adaptée.

A ce jour, seules des données comparatives *versus* placebo à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs années. Par conséquent, l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésouide) au long cours pour prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne n'est pas démontré. Il existe par ailleurs des incertitudes sur l'intérêt d'un tel traitement d'entretien pris en continu en comparaison à un traitement intermittent. Une étude visant à documenter cet aspect est en cours.

Figure 1. Schéma de l'étude BUL-2/EER

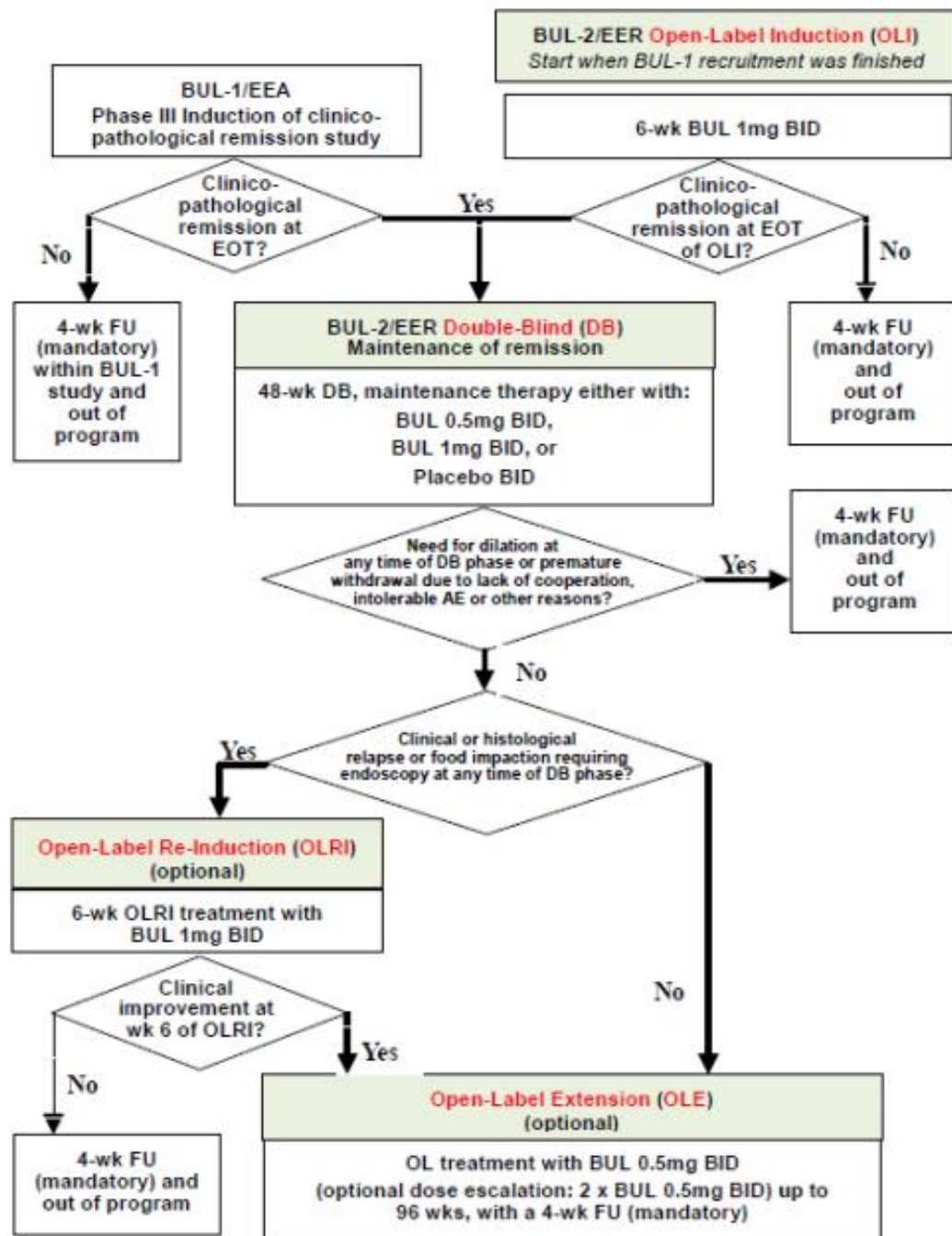


Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la phase en double-aveugle de l'étude BUL-2/EER

	BUL 0,5 mg x2/jour (N=68)	BUL 1,0 mg x2/jour (N=68)	Placebo (N=68)
Sexe, n (%)			
Homme	57 (83,8)	57 (83,8)	55 (80,9)
Femme	11 (16,2)	11 (16,2)	13 (19,1)
Âge [ans], moyenne (ET)	36 (10,9)	37 (11,1)	36 (9,9)
Temps depuis le diagnostic [ans]			
Moyenne (ET)	4,3 (3,47)	4,2 (4,04)	3,3 (2,85)
Médiane, gamme	4,1 (0,2 - 15,7)	2,6 (0,2-19,2)	2,1 (0,2-11,7)
Durée des symptômes [ans]			
Moyenne (ET)	12,6 (8,50)	11,8 (9,37)	9,6 (8,22)
Médiane, gamme	10,4 (0,3-35,7)	9,5 (1,0-42,7)	7,0 (1,0-37,6)
Participation essai IPP, n (%)	68 (100)	68 (100)	68 (100)
Réponse clinique	8 (11,8)	8 (11,8)	5 (7,4)
Réponse pathologique	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Traitement EoE antérieur², n (%)			
IPP	46 (67,6)	45 (66,2)	46 (67,6)
Budésonide topique	11 (16,2)	11 (16,2)	14 (20,6)
Fluticasone topique	29 (42,6)	26 (38,2)	16 (23,5)
Stéroïdes systémiques	1 (1,5)	4 (5,9)	0 (0)
Autre	3 (4,4)	0 (0)	1 (1,5)
Dilatation endoscopique	13 (19,1)	8 (11,8)	4 (5,9)
Régime élémentaire	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)
Régime d'élimination dirigée	3 (4,4)	6 (8,8)	6 (8,8)
Régime d'élimination non dirigée	28 (41,2)	21 (30,9)	24 (35,3)
Antécédents d'allergies, n (%)	54 (79,4)	55 (80,9)	50 (73,5)
Nombre de segments enflammés, n (%)			
1 segment	7 (10,3)	7 (10,3)	3 (4,4)
2 segments	11 (16,2)	12 (17,6)	7 (10,3)
3 segments	50 (73,5)	49 (72,1)	58 (85,3)

Tableau 5. Taux de patients sans échec du traitement à 48 semaines dans l'étude BUL-2/EER

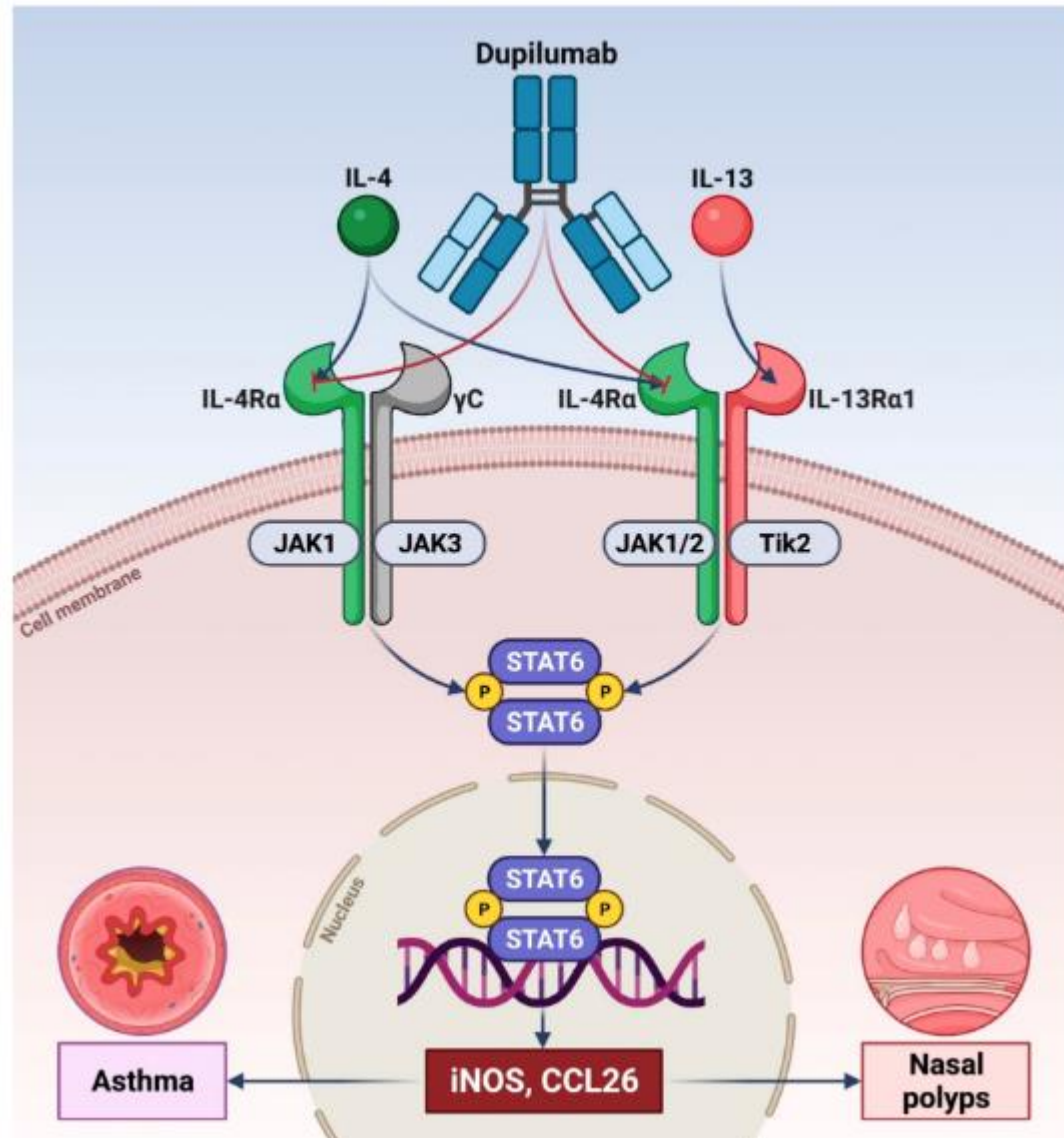
	Population FAS			Population PP		
	Budésouide 0,5 mg 2x/jour n=68	Budésouide 1 mg 2x/jour n=68	Placebo n=68	Budésouide 0,5 mg 2x/jour n=56	Budésouide 1 mg 2x/jour n=68	Placebo n=57
Patients sans échec, n (%)	50 (73,5%)	51 (75,0%)	3 (4,4%)	45 (80,4%)	48 (80,0%)	3 (5,3%)
Différence versus placebo [IC95%] p	69,1 [55,89 ; 82,34] <0,0001	70,6 [57,56 ; 83,61] <0,0001	-	75,1 [61,47 ; 88,72] <0,0001	74,7 [61,40 ; 88,08] <0,0001	-

Tableau 6. Motifs d'échec au traitement (composantes du critère principal) dans l'étude BUL-2/EER

n (%)	Population FAS		
	Budésouide 0,5 mg 2x/jour n=68	Budésouide 1 mg 2x/jour n=68	Placebo n=68
Rechute clinique			
Oui	7/68 (10,3%)	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)
Suspectée mais non évaluable*	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	1/68 (1,5%)
Rechute histologique			
Oui	9/68 (13,2%)	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)
Non évaluable*	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	1/68 (1,5%)
Impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique	0/68 (0%)	0/68 (0%)	1/68 (1,4%)
Nécessité d'une dilatation endoscopique	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Sortie prématurée de l'étude quelle que soit la raison	9/68 (13,2%)	9/68 (13,2%)	45/68 (66,2%)

* Considéré comme un échec dans l'analyse principale

Dupilumab: anti IL-4R

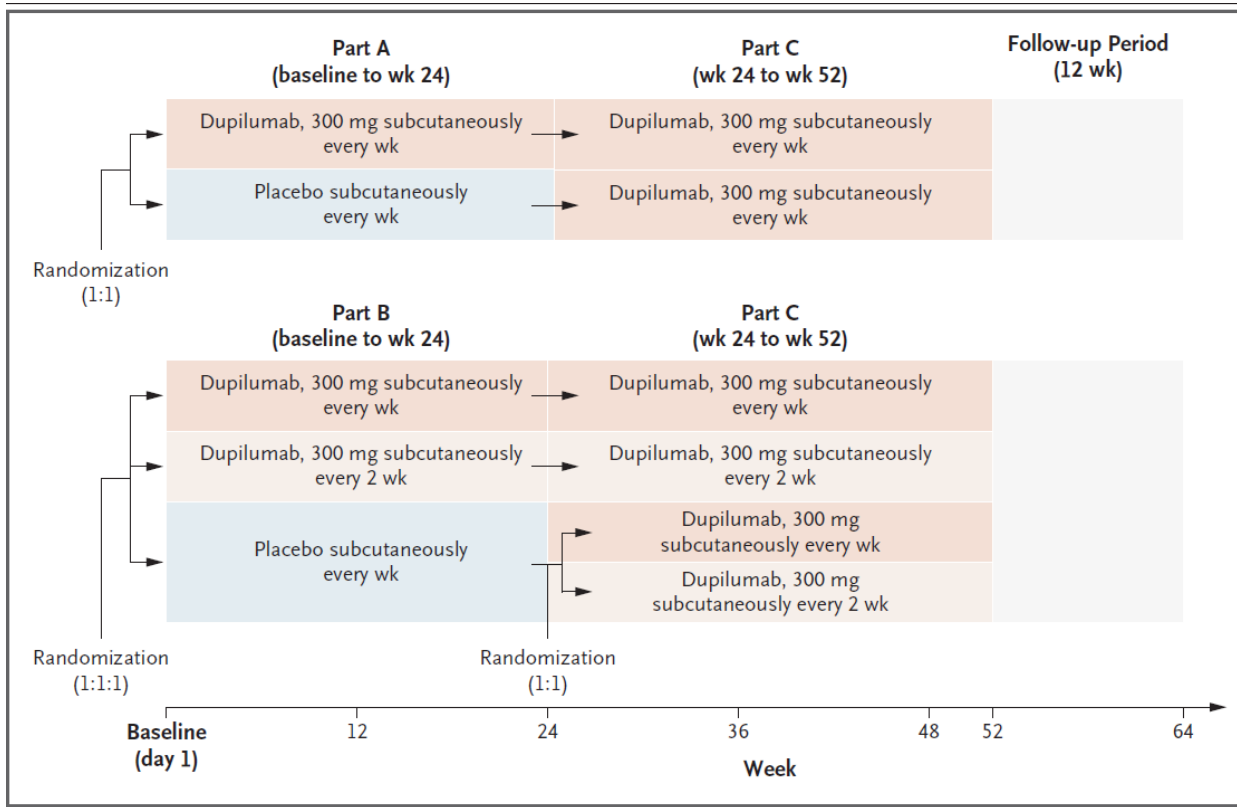


ORIGINAL ARTICLE

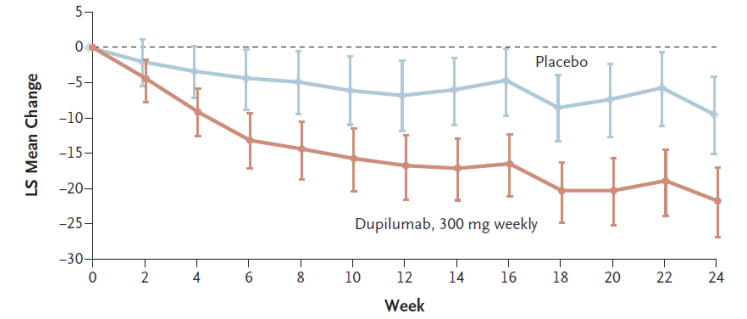
Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis

E.S. Dellon, M.E. Rothenberg, M.H. Collins, I. Hirano, M. Chehade, A.J. Bredenoord, A.J. Lucendo, J.M. Spergel, S. Aceves, X. Sun, M.P. Kosloski, M.A. Kamal, J.D. Hamilton, B. Beazley, E. McCann, K. Patel, L.P. Mannent, E. Laws, B. Akinlade, N. Amin, W.K. Lim, M.F. Wipperman, M. Ruddy, N. Patel, D.R. Weinreich, G.D. Yancopoulos, B. Shumel, J. Maloney, A. Giannelou, and A. Shabbir

N Engl J Med 2022;387:2317-30.
DOI: 10.1056/NEJMoa2205982



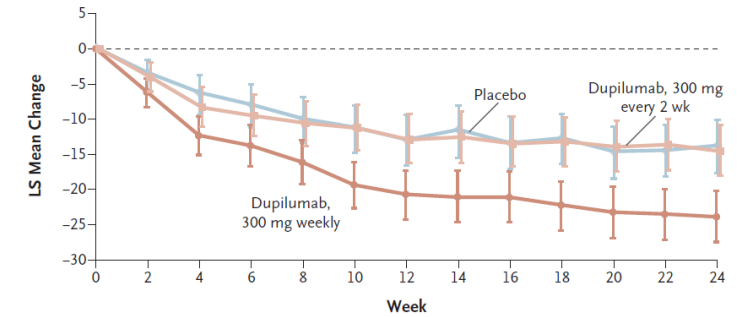
A Change from Baseline in DSQ Score in Part A



No. of Patients/No. with Imputed Values

Placebo	39/0	37/2	35/4	33/6	34/5	33/6	33/6	30/9	27/12	29/10	29/10	26/13	28/11
Dupilumab	42/0	42/0	42/0	40/2	41/1	41/1	40/2	40/2	37/5	38/4	38/4	38/4	38/4

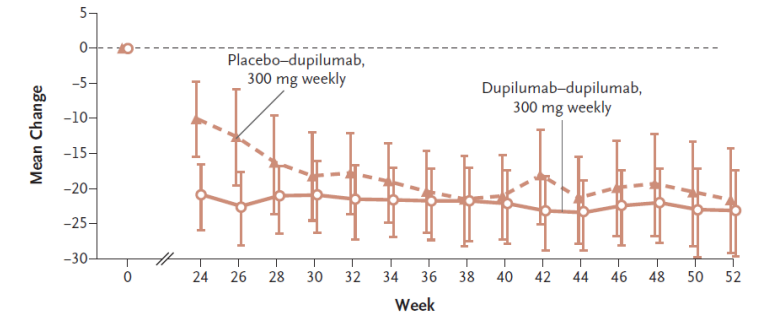
B Change from Baseline in DSQ Score in Part B



No. of Patients/No. with Imputed Values

Placebo	78/0	75/3	73/5	66/12	68/10	69/9	65/13	62/16	64/14	62/16	62/16	62/16	59/19
Dupilumab, 300 mg weekly	80/0	80/0	76/4	78/2	75/5	72/8	71/9	69/11	68/12	65/15	60/20	64/16	63/17
Dupilumab, 300 mg every 2 wk	81/0	77/4	78/3	76/5	68/13	70/11	66/15	65/16	69/12	65/16	61/20	63/18	62/19

C Change from Baseline in DSQ Score in the Part A-C Group in Part C



No. of Patients

Placebo-dupilumab	37	37	28	28	30	32	28	29	26	26	27	25	29	28	26	23
Dupilumab-dupilumab	40	40	34	32	32	34	38	38	38	33	34	36	33	32	27	29

Table 2. Incidence of Adverse Events during the Treatment Period (Safety Analysis Set).*

Event	Part A		Part B			Part A–C Group in Part C	
	Dupilumab, 300 mg weekly (N=42)	Placebo (N=39)	Dupilumab, 300 mg weekly (N=80)	Dupilumab, 300 mg every 2 wk (N=81)	Placebo (N=78)	Dupilumab– dupilumab (N=40)	Placebo– dupilumab (N=37)
	<i>number of patients (percent)</i>						
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
Adverse event	36 (86)	32 (82)	67 (84)	63 (78)	55 (71)	24 (60)	27 (73)
Serious adverse event†	2 (5)	0	5 (6)	1 (1)	1 (1)	0	1 (3)
Adverse event leading to discontinuation†	1 (2)	0	2 (2)	2 (2)	2 (3)	0	2 (5)
Adverse event occurring in ≥10% of patients in any group‡							
Injection-site reaction	7 (17)	4 (10)	16 (20)	18 (22)	16 (21)	4 (10)	8 (22)
Injection-site erythema	3 (7)	5 (13)	8 (10)	18 (22)	9 (12)	4 (10)	5 (14)
Injection-site pain	4 (10)	3 (8)	7 (9)	10 (12)	4 (5)	2 (5)	3 (8)
Injection-site swelling	3 (7)	1 (3)	10 (12)	7 (9)	2 (3)	2 (5)	0
Nasopharyngitis	5 (12)	4 (10)	2 (2)	4 (5)	3 (4)	1 (2)	3 (8)
Headache	2 (5)	4 (10)	6 (8)	5 (6)	9 (12)	3 (8)	2 (5)
Acne	0	1 (3)	0	2 (2)	3 (4)	0	4 (11)
Rash	0	4 (10)	2 (2)	4 (5)	0	1 (2)	0

Dupilumab anti- IL4R

- Anticorps monoclonal qui se fixe spécifiquement à IL – 4R alpha, sous unités communes récepteurs de l'IL 4 – 4 et l'IL – 13, et qui inhibe la signalisation de l'IL – quatre et l'IL – 13
- Indication : Dupixent est indiqué dans le traitement de l'œsophagite éosinophile, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement médicamenteux conventionnels
- Doses recommandées : 300 mg administrés toutes les semaines
- Non remboursé à ce jour dans l'œsophagite éosinophile

Régime d'exclusion « 6 aliments »

Produits laitiers	50-60%
Blé	28-60%
Légumineuses/noix	10-25%
Soja	10-25%
Œufs	5-28%
Poissons et fruits de mer	20%

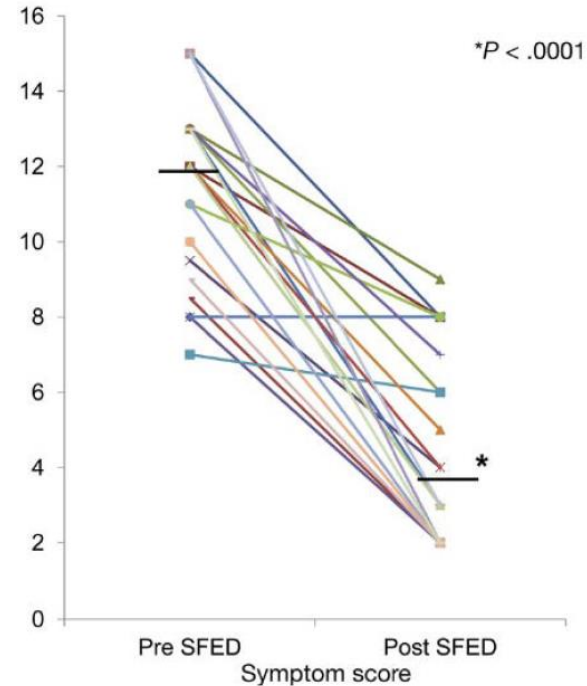
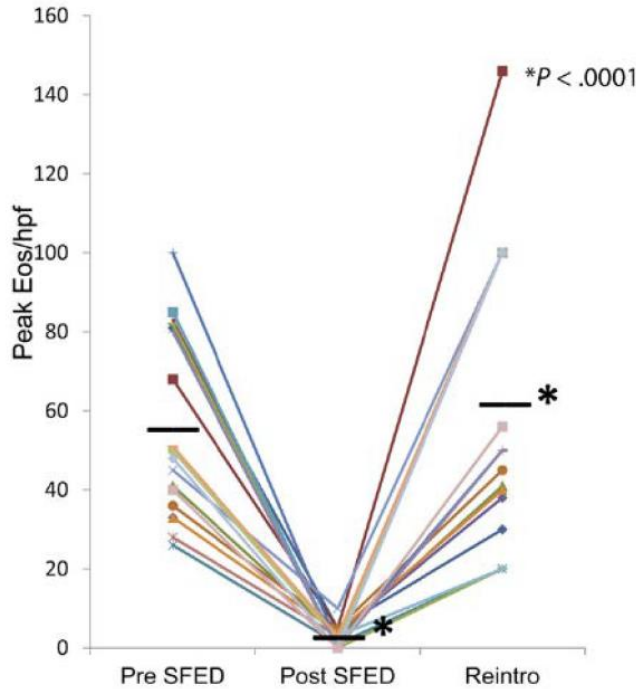
**75% de
rémission
clinique et
histologique**



absence de concordance entre les résultats des tests allergiques cutanés et la positivité d'un test de réintroduction alimentaire

Peut être place pour régime exclusion « 4 ou 2 aliments »...

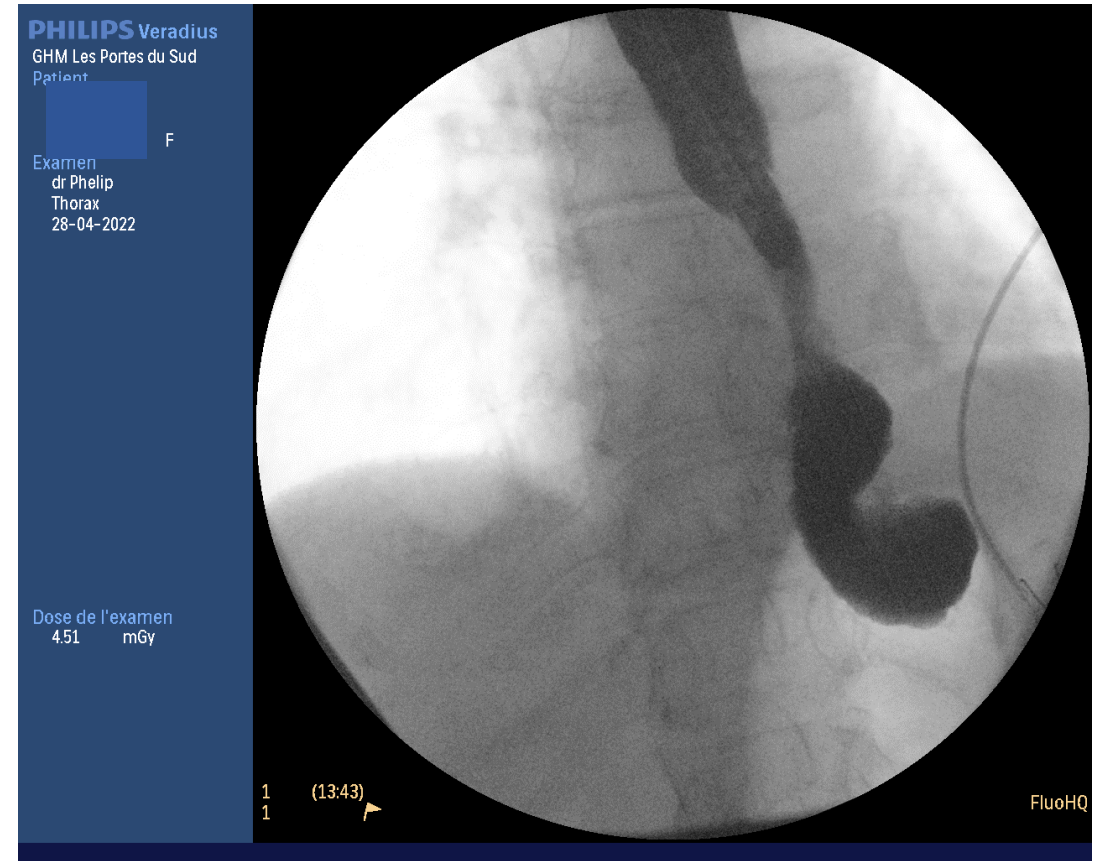
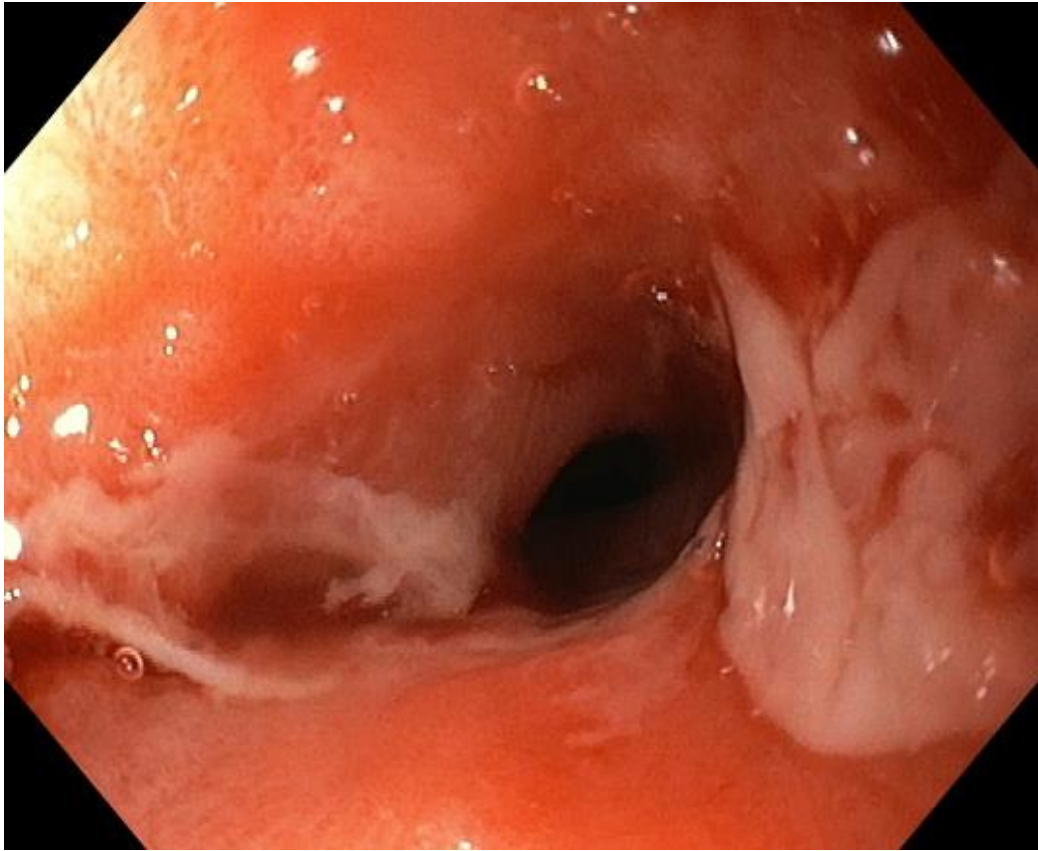
Régime d'exclusion « 6 aliments »

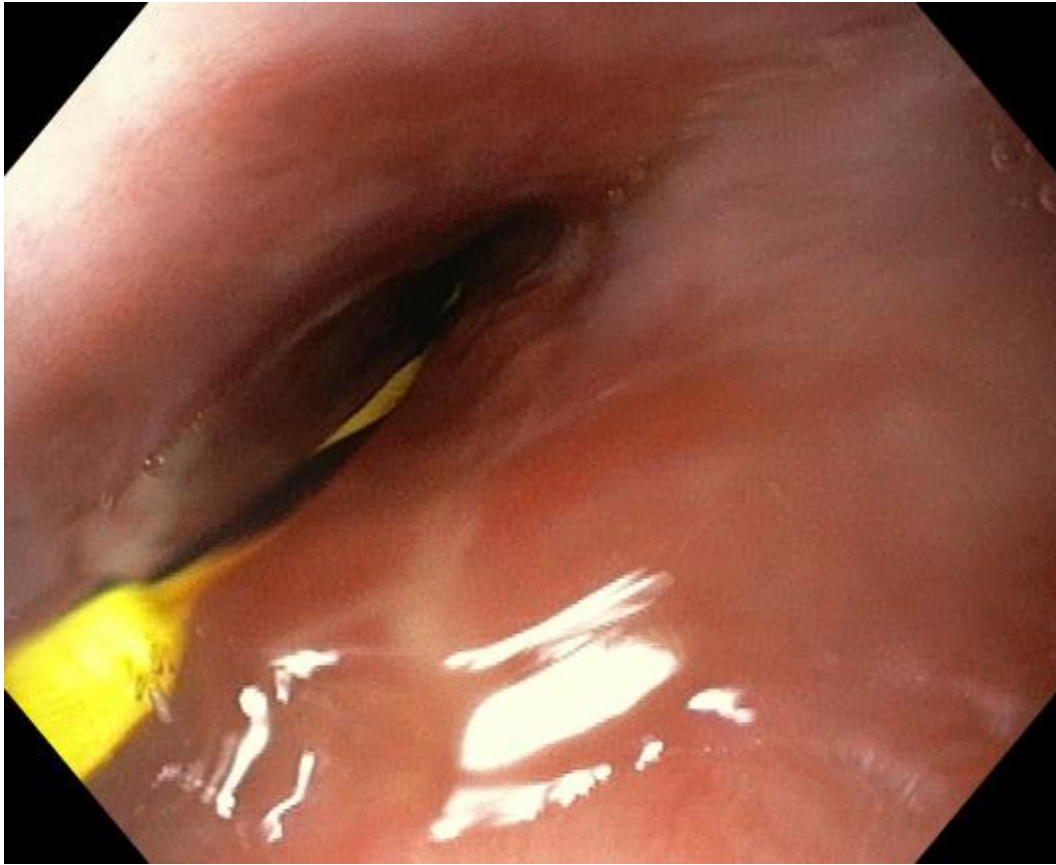


Gonsalves et al, Gastro 2012

Si un régime d'éviction est envisagé dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, une stratégie d'escalade avec éviction d'abord de 2 groupes d'aliments (blé, produits laitiers) puis élargissement à 4 ou 6 groupes d'aliments en cas de non réponse semble préférable si on veut limiter le nombre d'endoscopies.

Dilatation endoscopique





PHILIPS Veradius

GHM Les Portes du Sud

Patient

Examen

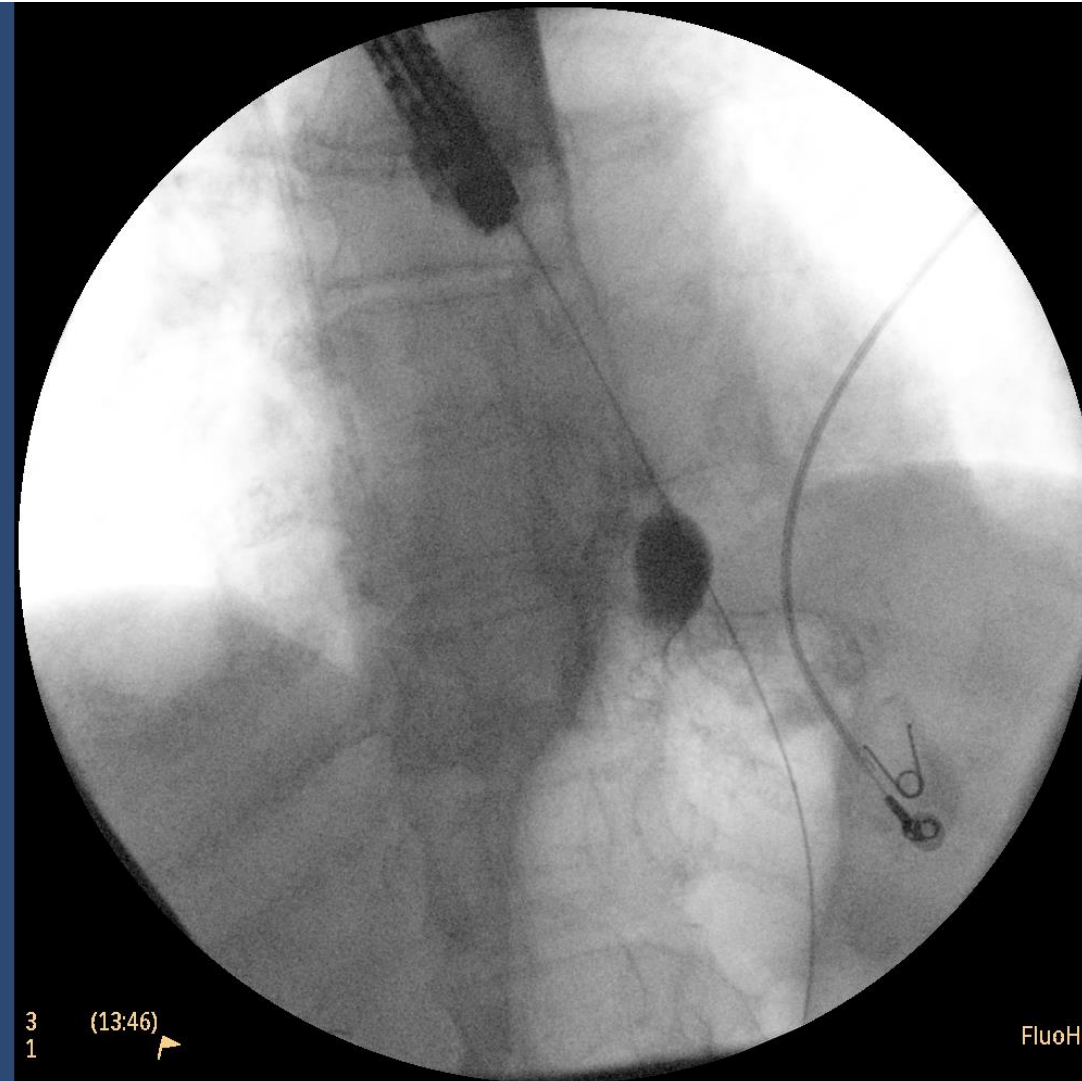
dr Phelip

Thorax

28-04-2022

Dose de l'examen

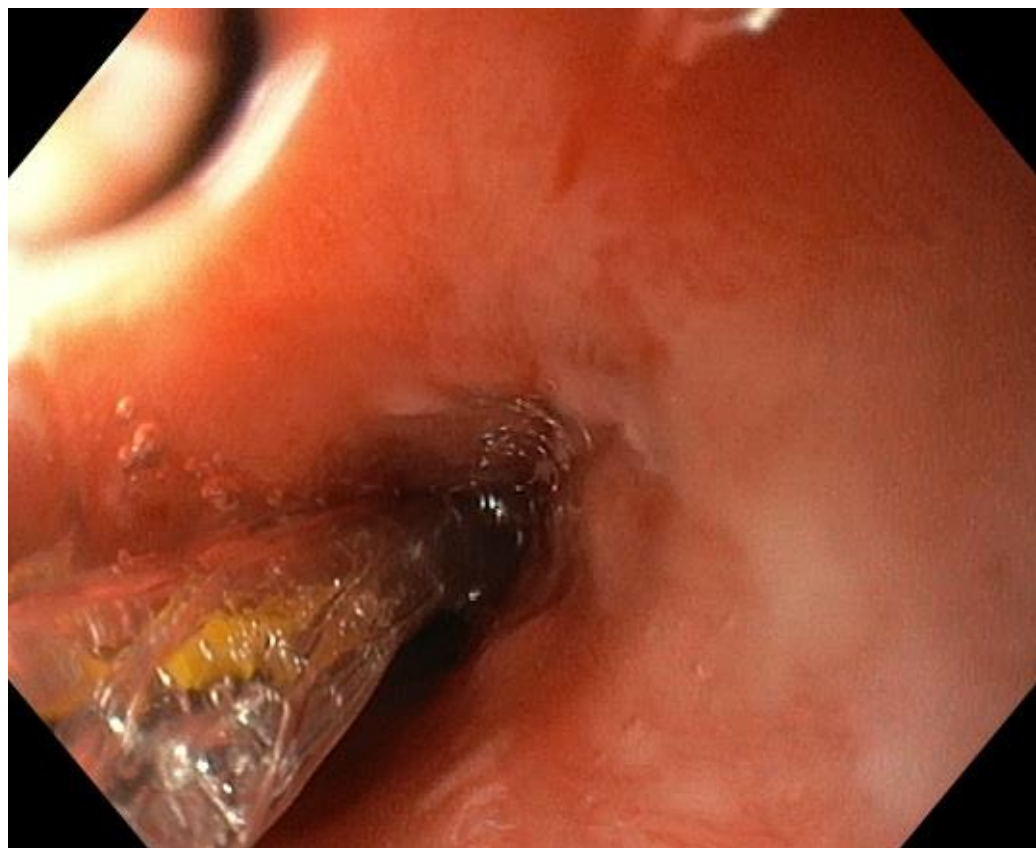
4.51 mGy



3
1

(13:46)

FluoH

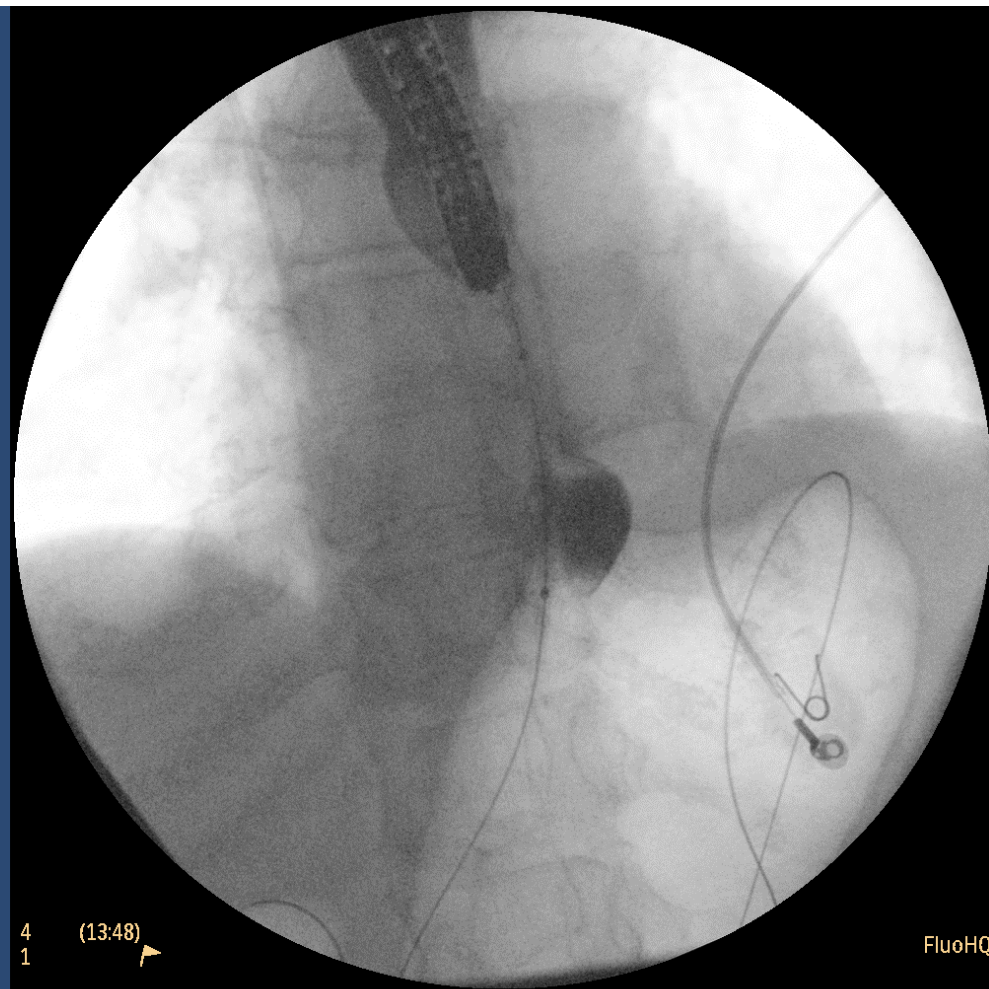


PHILIPS Veradius

GHM Les Portes du Sud
Patient

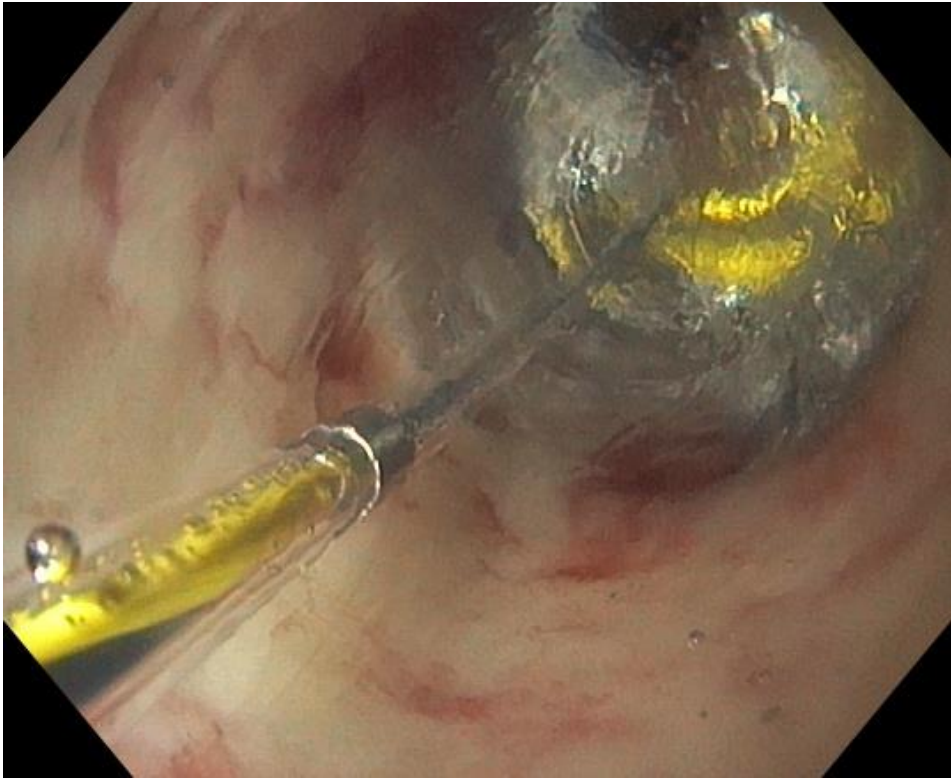
Examen
dr Phelip
Thorax
28-04-2022

Dose de l'examen
451 mGy



4 (13:48)
1

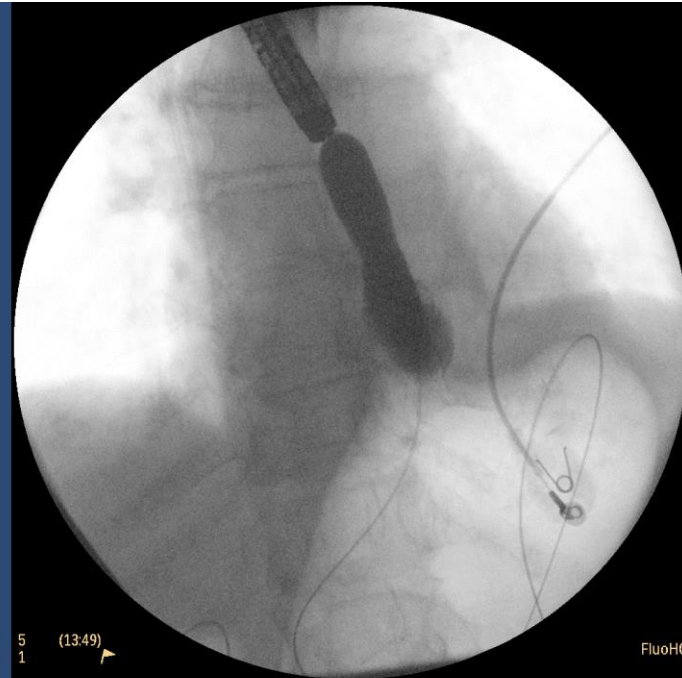
FluoHQ



PHILIPS Veradius
GHM Les Portes du Sud

dr Phelip
Thorax
28-04-2022

Dose de l'examen
4.51 mGy



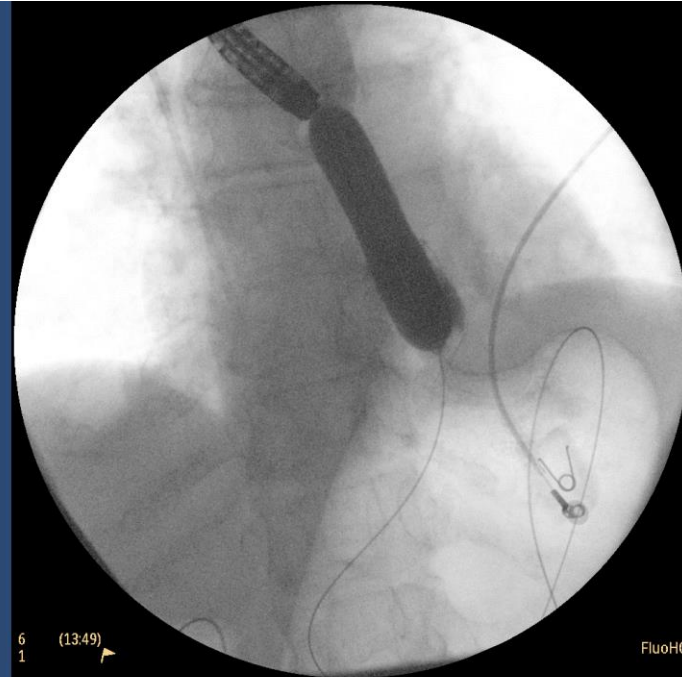
5
1 (13:49)

FluoHQ

PHILIPS Veradius
GHM Les Portes du Sud

dr Phelip
Thorax
28-04-2022

Dose de l'examen
4.51 mGy



6
1 (13:49)

FluoHQ

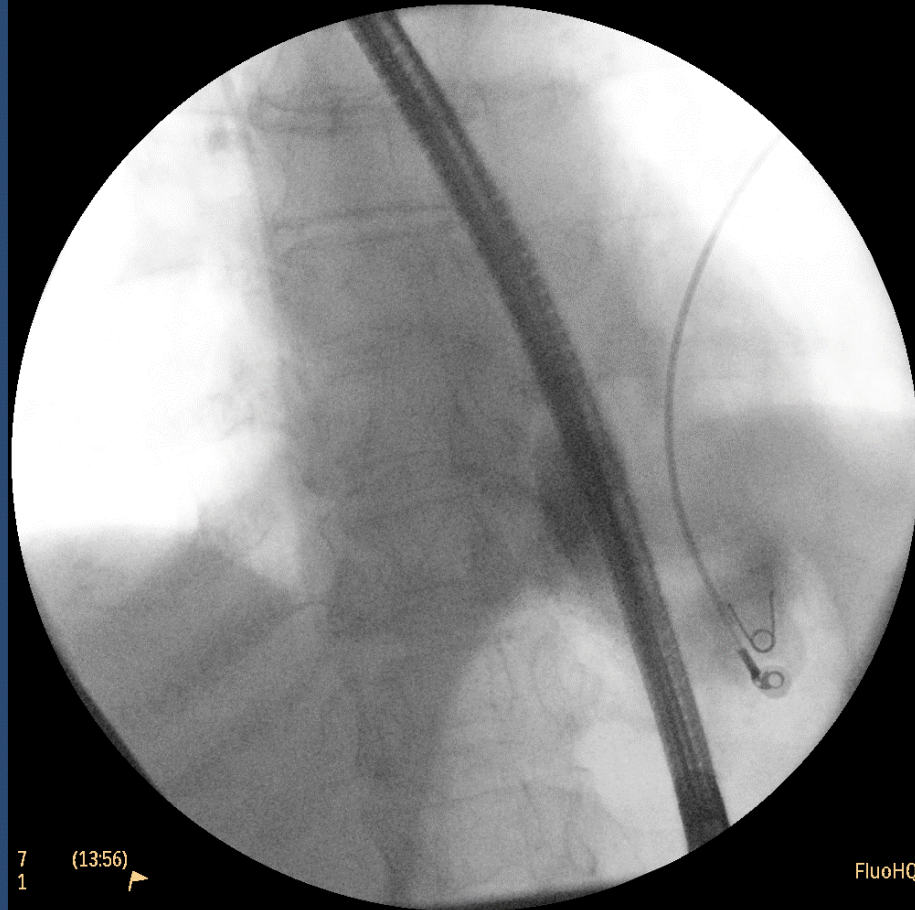
PHILIPS Veradius

GHM Les Portes du Sud

Patient
[Redacted]

Examen
dr Phelip
Thorax
28-04-2022

Dose de l'examen
4.51 mGy



7
1 (13:56) ▶

FluoHQ

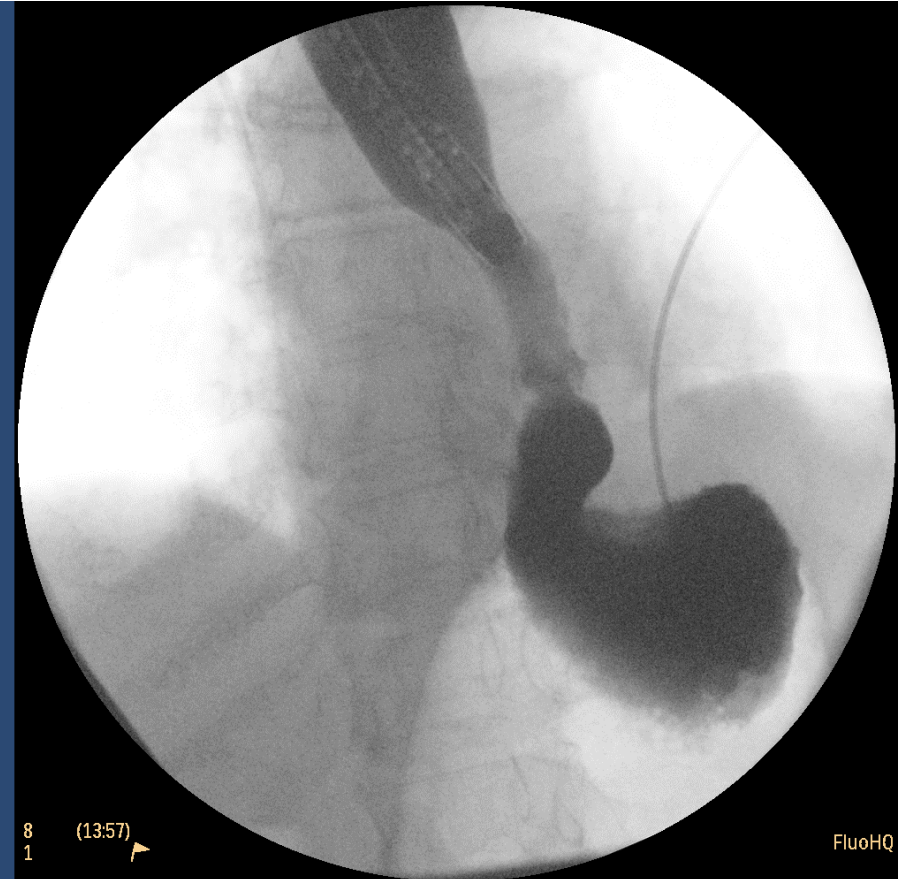
PHILIPS Veradius

GHM Les Portes du Sud

Patient
[Redacted]

Examen
dr Phelip
Thorax
28-04-2022

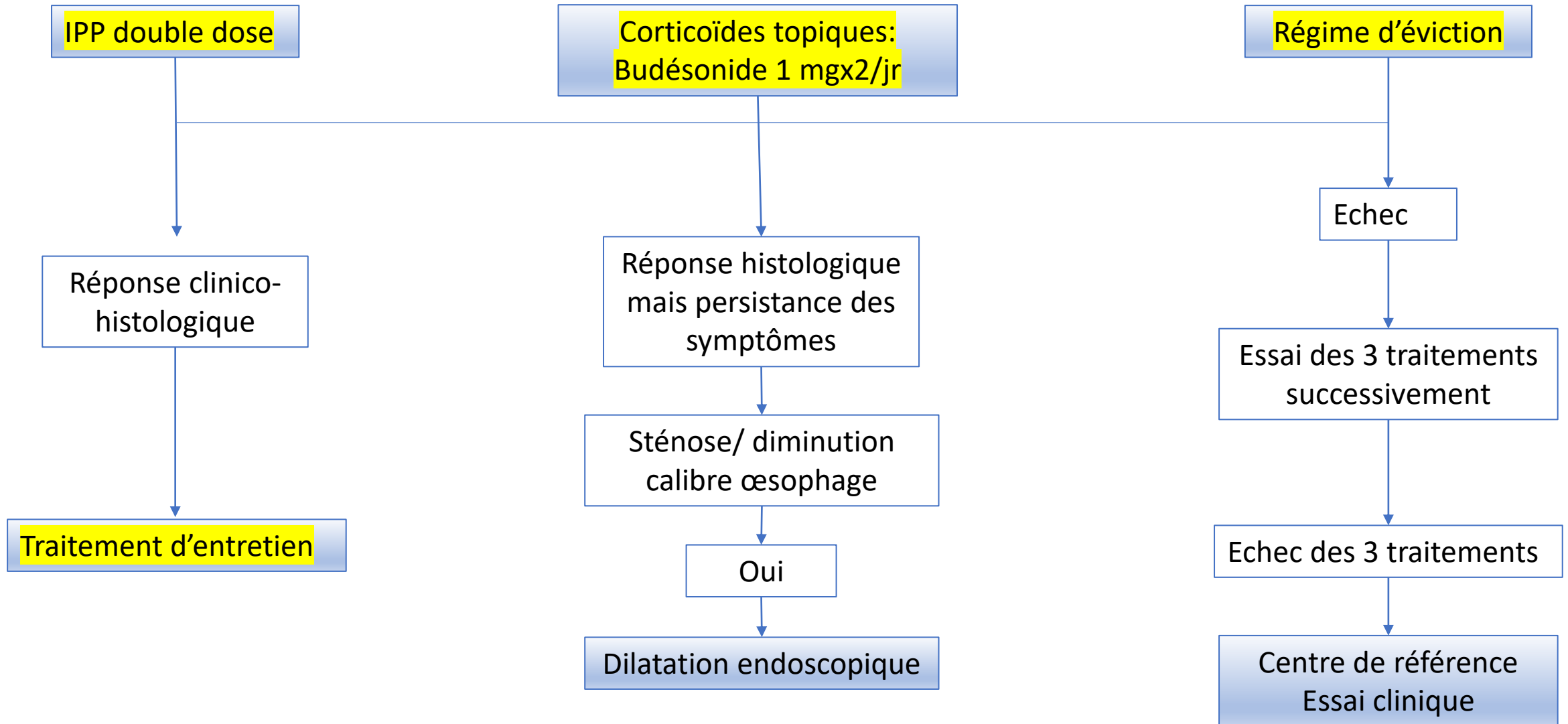
Dose de l'examen
4.51 mGy



8
1 (13:57) ▶

FluoHQ

Traitement de l'oesophagite à éosinophile



Points forts

Le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles est suspecté sur des aspects endoscopiques et confirmé par les biopsies œsophagiennes.

Environ 40% des œsophagites à éosinophiles répondent au traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

En cas d'échec, le traitement repose sur les corticoïdes topiques ingérés dont les modalités de prise doivent être clairement expliquées au patient : Place du JORVEZA

Un régime alimentaire d'exclusion des 6 principaux allergènes alimentaires permet d'obtenir une rémission clinique et histologique dans 75% des cas environ.

Les dilatations endoscopiques ne doivent être proposées qu' en cas de sténose œsophagienne significative.