

# Œsophagite à éosinophiles

Dr Gildas PHELIP

Gastro-Entérologie

GH Les Portes du Sud

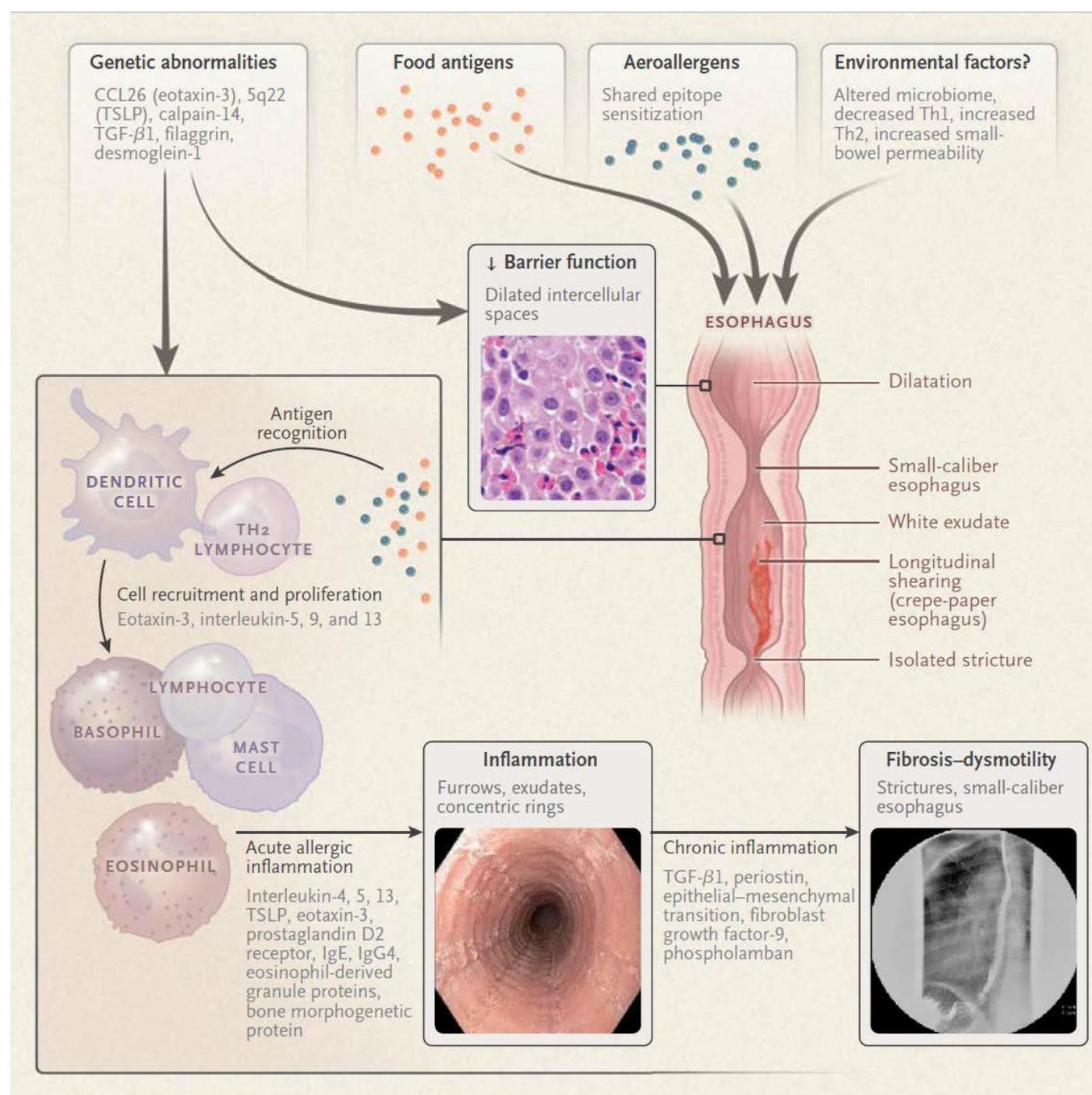
Vénissieux

# 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

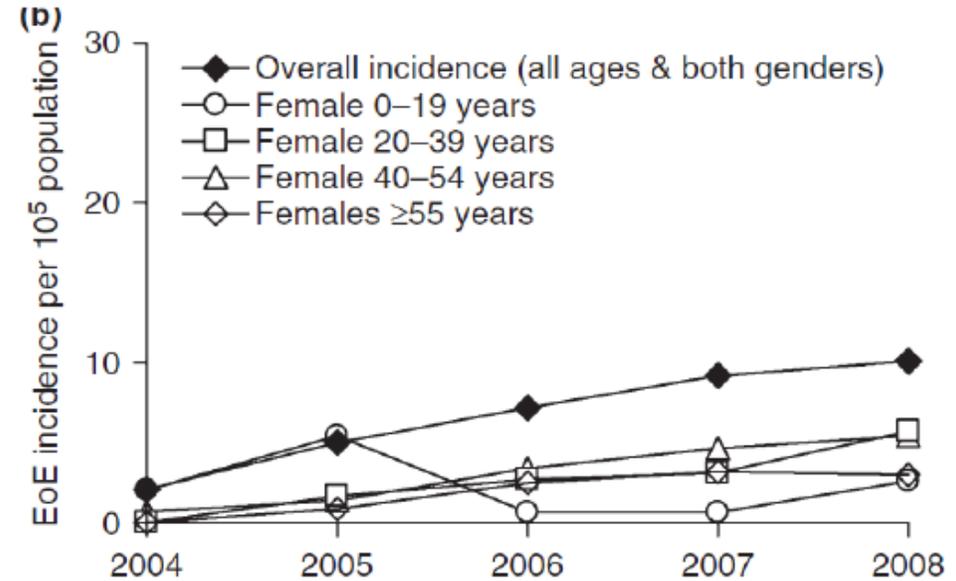
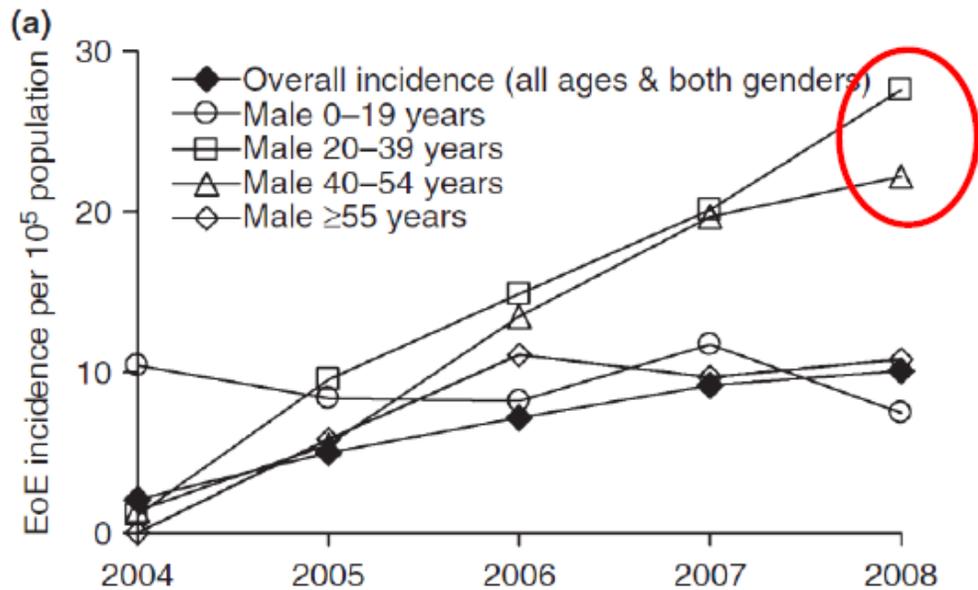
- Homme de 25 ans
- Admis aux urgences pour impaction œsophagienne alimentaire
- Episode identique 1 an avant :
  - Ablation du CE alimentaire
  - FOGD normale
  - Pas d'autre examen complémentaire
  
- Dysphagie modérée depuis des années, pas de RGO Mange avec prudence certains aliments (viandes)
-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

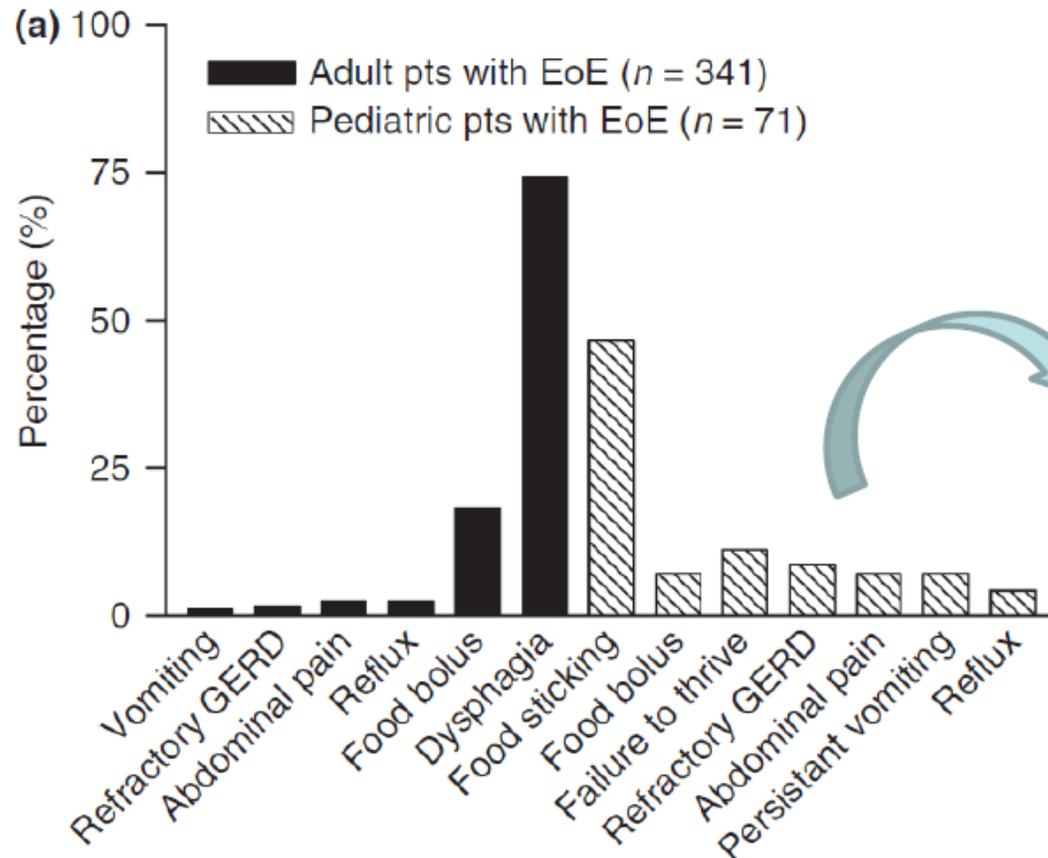


# Présentation clinique

**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

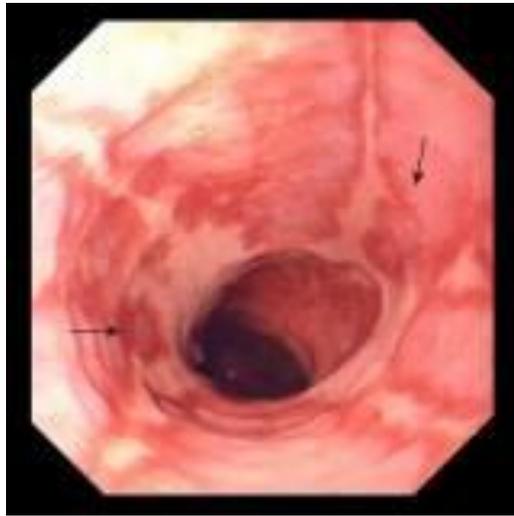
- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présent



Œsophage normal



Anneaux



Sillons  
longitudinaux



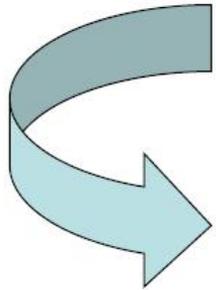
Dépôts



Sténose

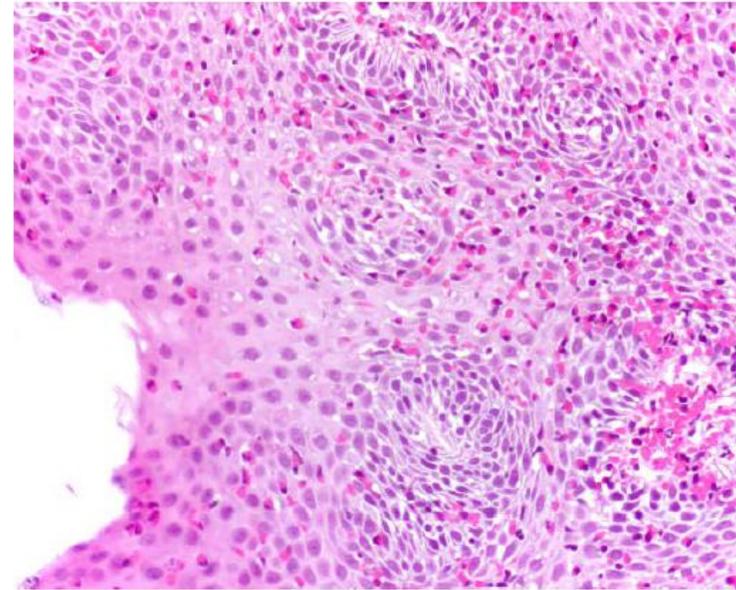
# Confirmation diagnostic = biopsies œsophagiennes

≥ 6 biopsies



> Oesophage proximal  
> Oesophage distal

**Sensibilité de 100%**



**≥ 15 eos intrapéthélieux/HPF**  
**Microabcès à éosinophiles**

--> A réaliser même si endoscopie normale

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**

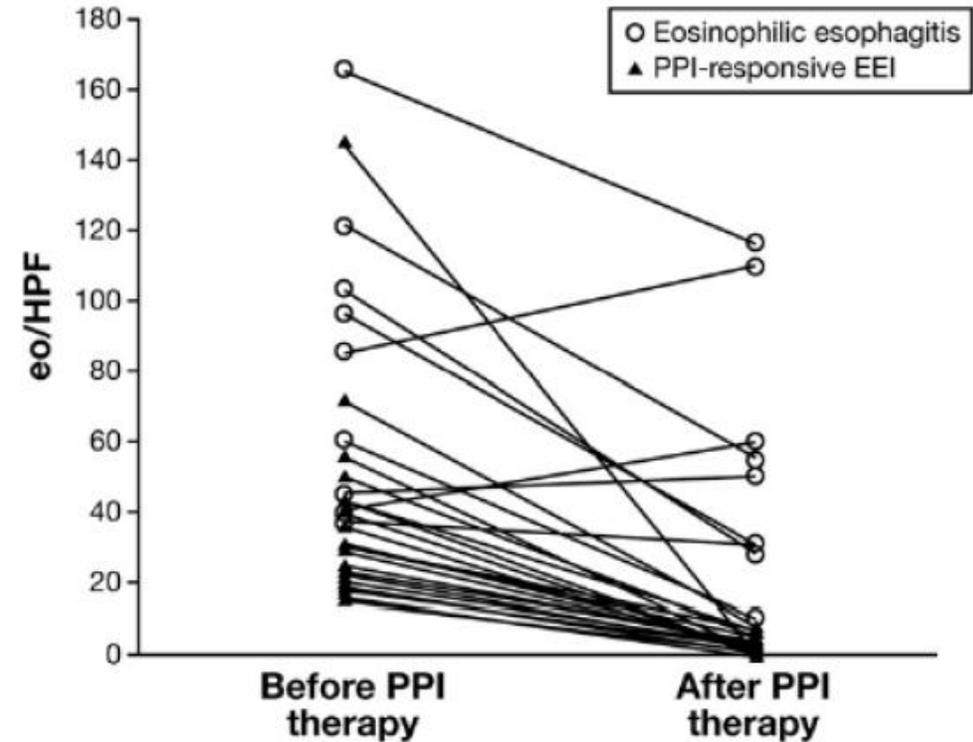
**Suivi endoscopique (selon symptômes?)**

**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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> 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.

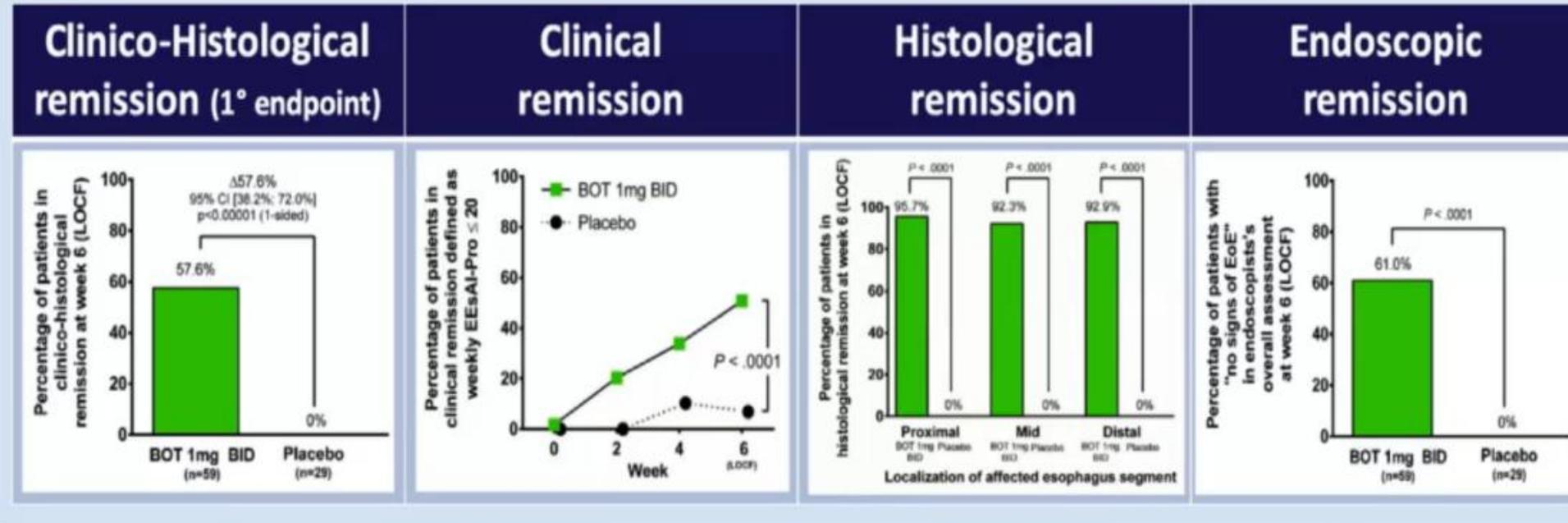
A ce jour, seules des données comparatives *versus* placebo à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs années. Par conséquent, l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésouide) au long cours pour prévenir l'évolution 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.

# Budesonide: traitement d'attaque

- Comprimé orodispersible de budesonide (BOT)
- 88 patients avec EoE réfractaire aux IPP; 26 centres européens
- Randomisation en 2 groupes: BOT 1 mg x 2, placebo

## Active eosinophilic esophagitis

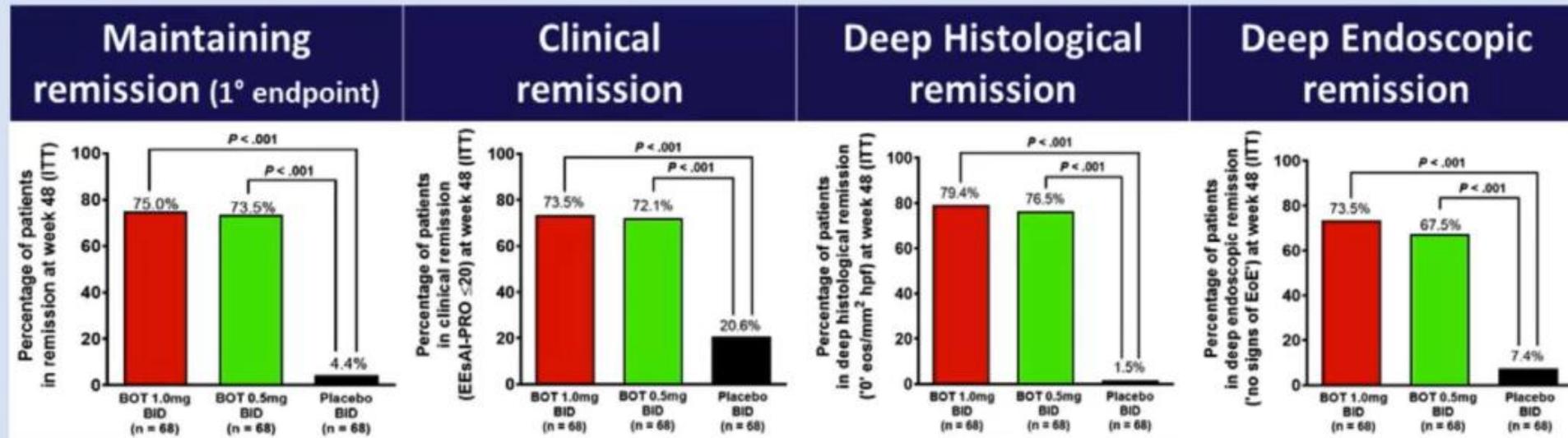
A 6-weeks twice daily treatment with Budesonide 1mg orodispersible tablets (BOT) was safe and highly effective for achieving:



# Budesonide : entretien

## Quiescent eosinophilic esophagitis

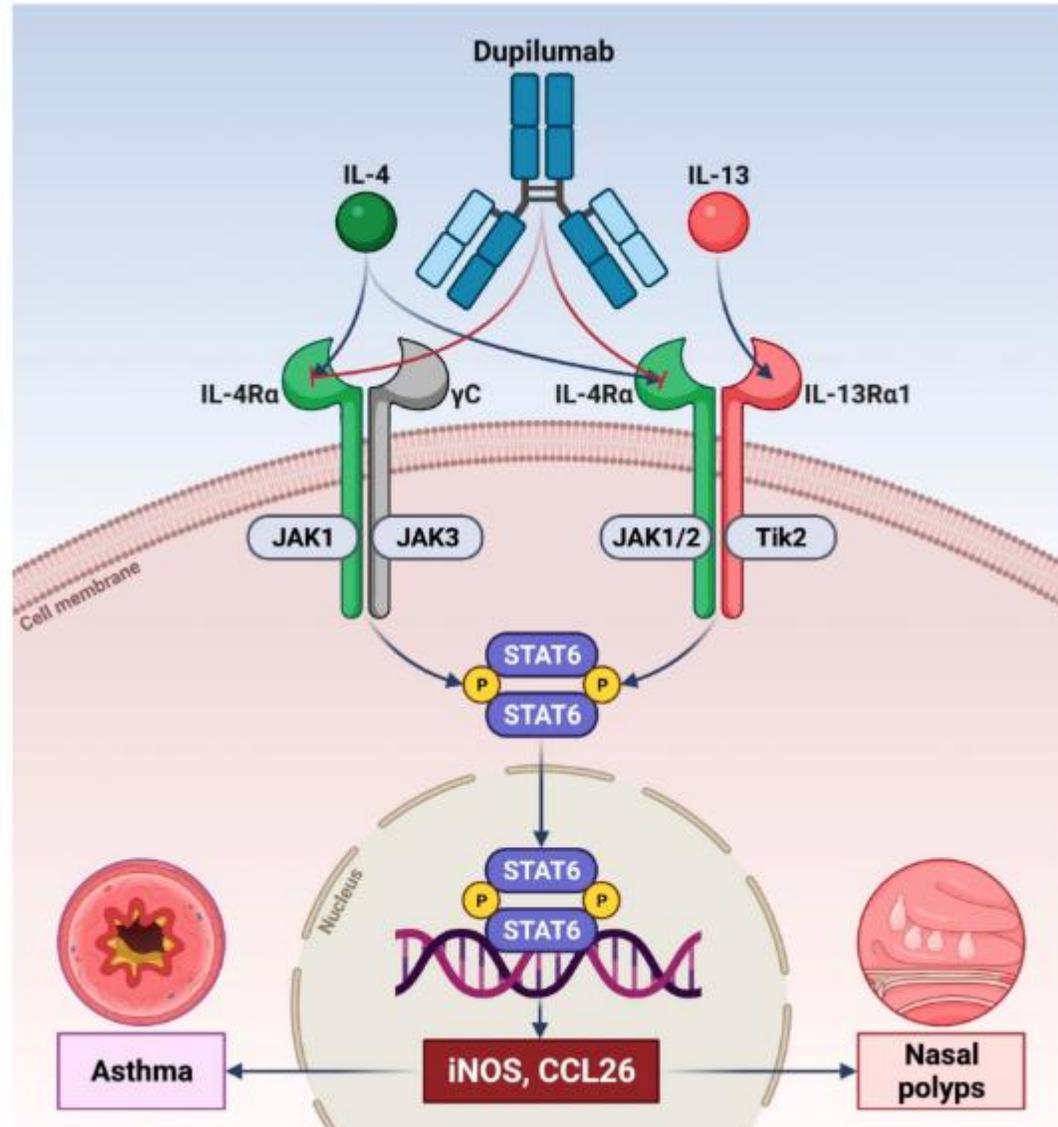
A 48-weeks twice daily treatment with Budesonide 0.5mg or 1mg orodispersible tablets (BOT) was safe and highly effective for achieving:



Candidose : 18%  
Pas de passage systémique  
Pas d'effet indésirable grave

Gastroenterology

# 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

- 80 x 3 patients, EoE documentée, IPP autorisés
- Dupi 300 mg/semaine vs 300 mg/2 semaines vs placebo, suivi jusqu'à S52

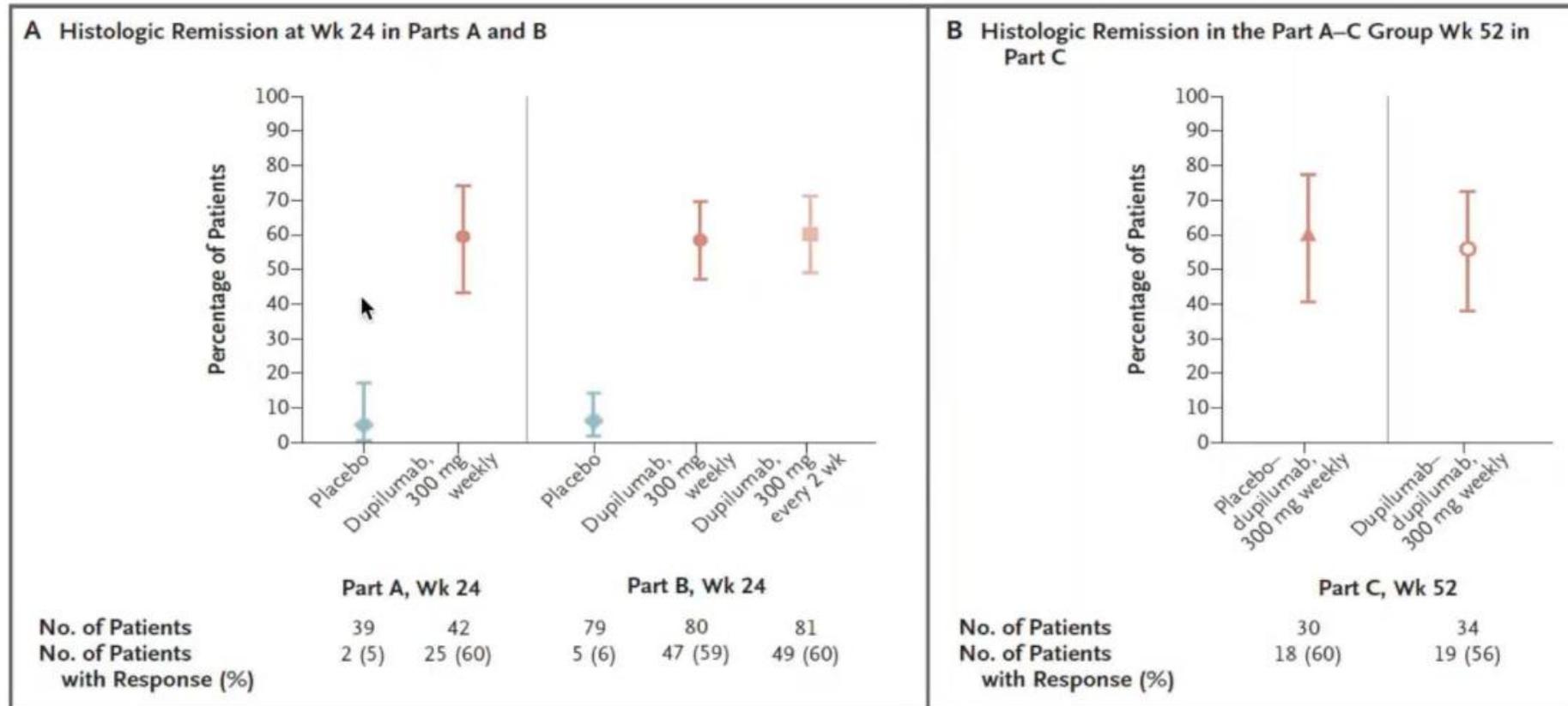


Figure 2. Histologic Remission at Weeks 24 and 52.

**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

# Régime d'exclusion « 6 aliments »

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

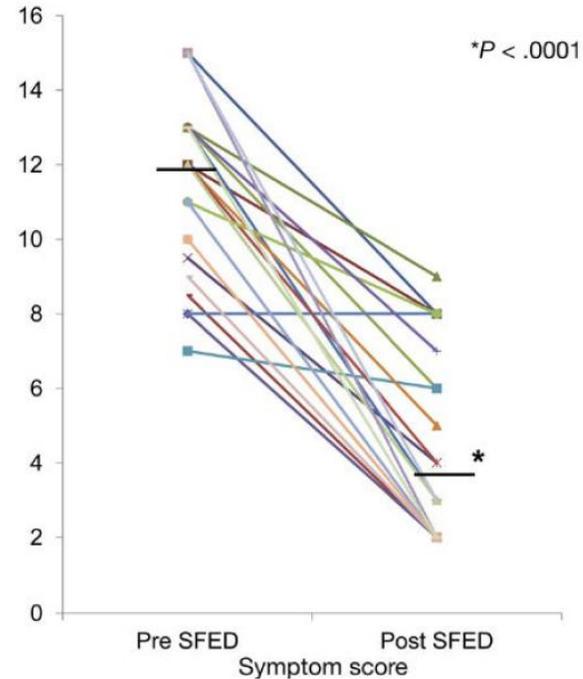
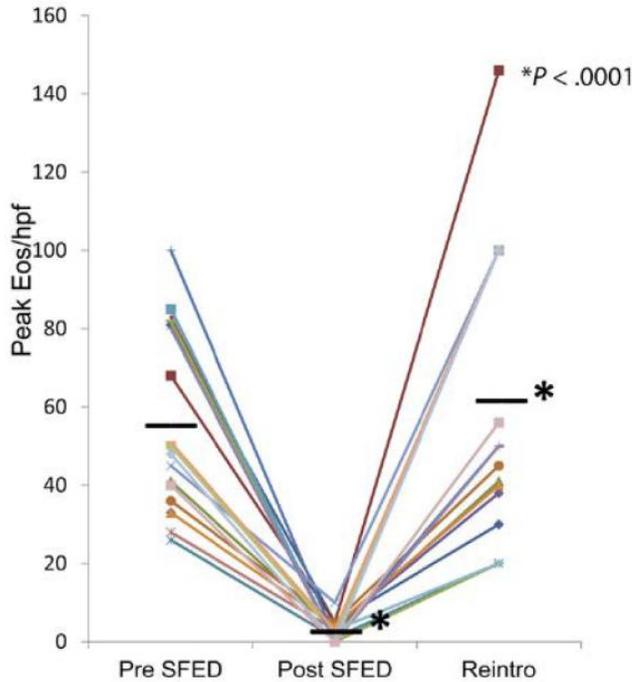
**75% de  
rémission  
clinique et  
histologique**



**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.

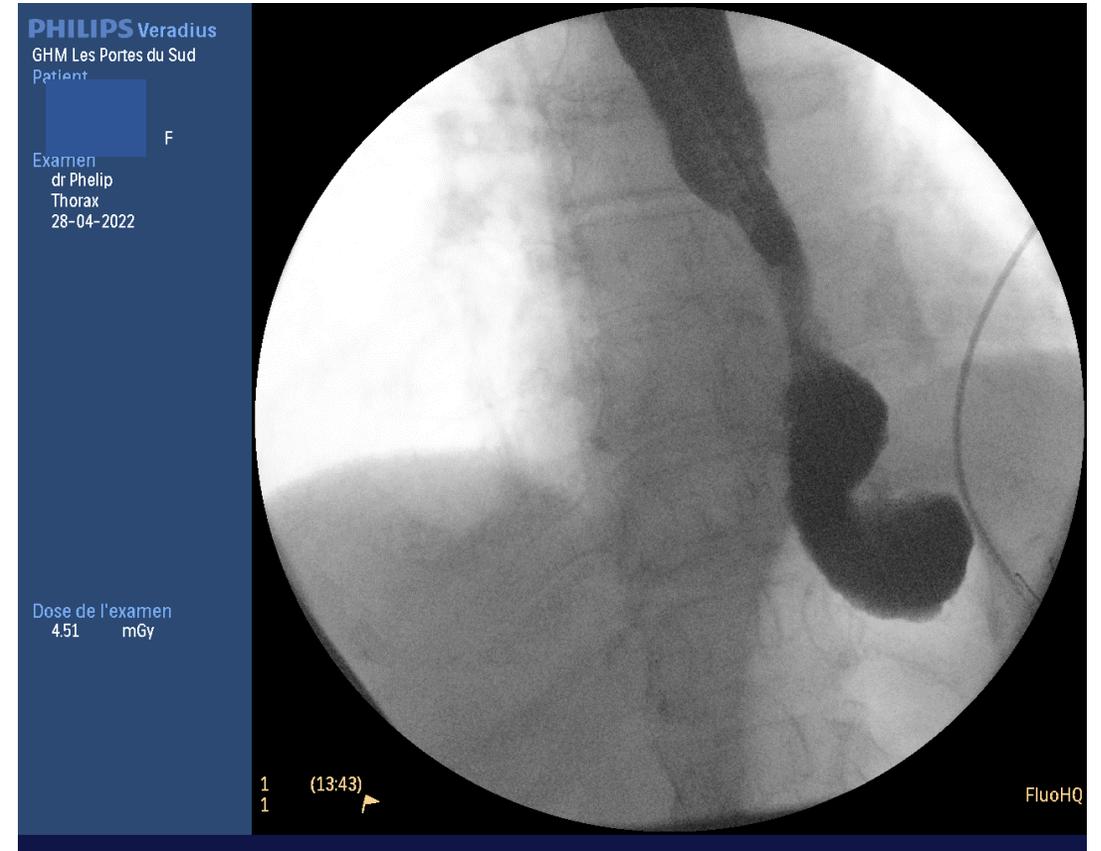
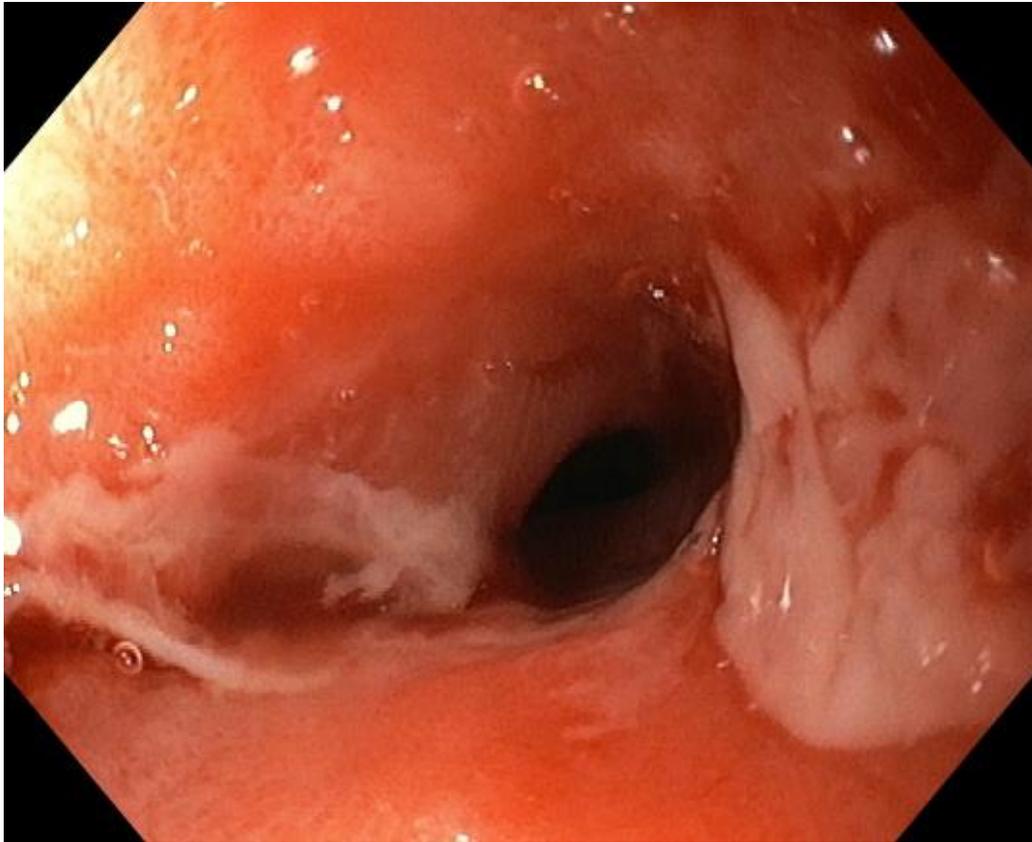
## Régime d'exclusion: SFED, FFED, TFED...

- SFED : six food elimination diet
- lait, le blé, l'œuf, le soja, les noix/légumineuses, le poisson/les fruits de mer pendant 6 semaines.
- Réintroduction de chaque famille d'aliment séquentielle avec EOGD et biopsies après chaque réintroduction
- SFED = 79% de rémission clinico-histologique
- FFED (lait, blé, œuf, soja) = 60%
- TFED (lait, blé) = 43%

# Test allergologique

- Evictions alimentaires sur la base des tests allergologiques cutanés ou sériques (IgE)
  - L'EoE ne fait pas intervenir les IgE
  - Approche moins efficace (32%) que les régimes d'exclusion empiriques
  - Non recommandés

# Dilatation endoscopique





**PHILIPS** Veradius

GHM Les Portes du Sud

Patient

Examen

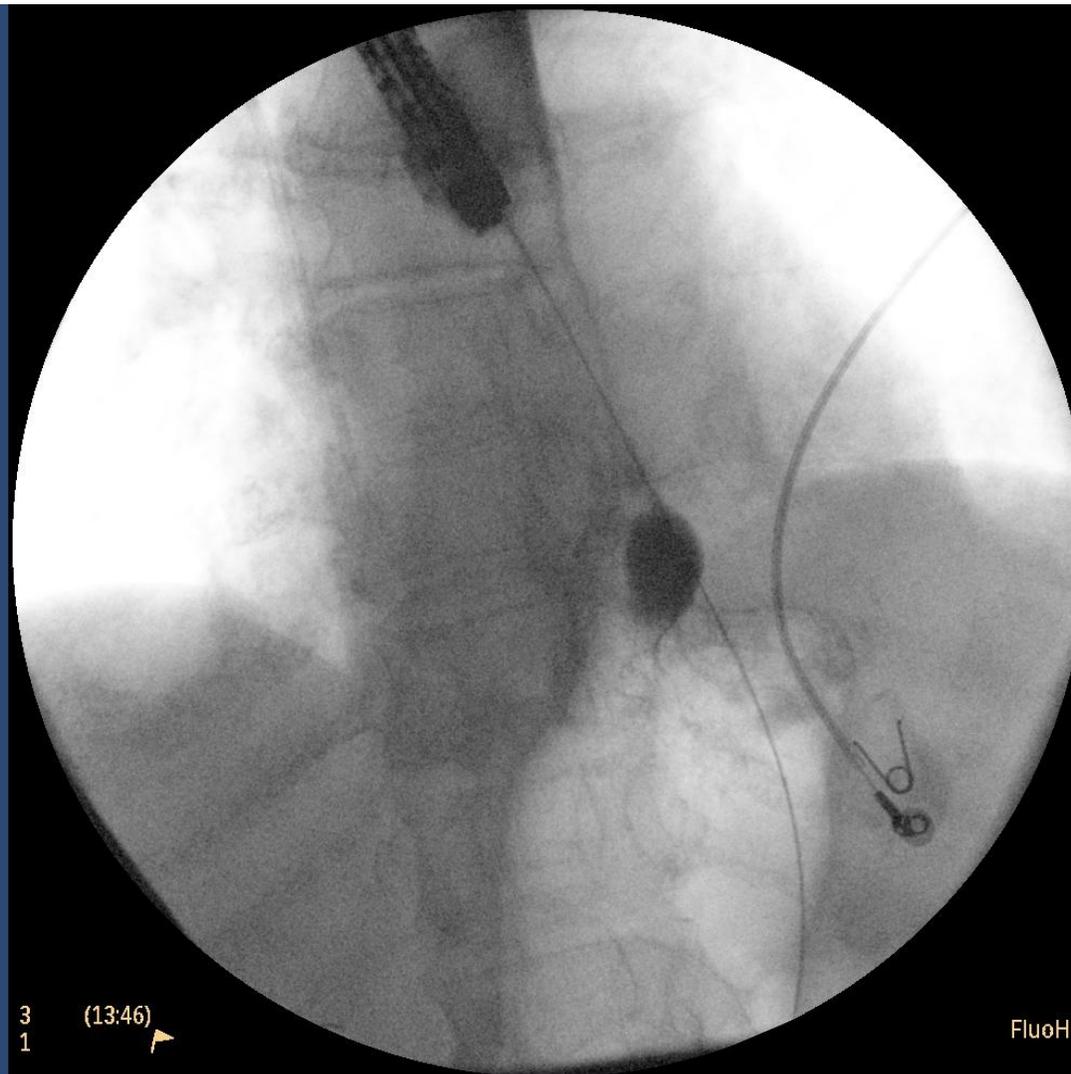
dr Phelip

Thorax

28-04-2022

Dose de l'examen

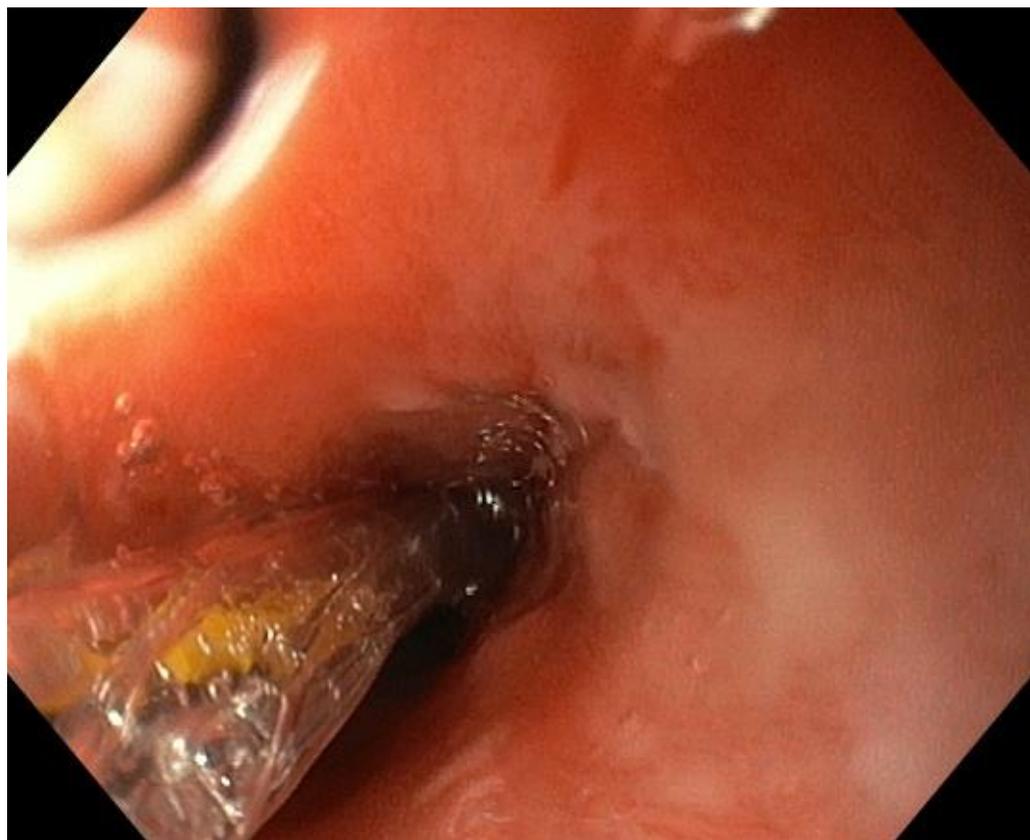
4.51 mGy



3  
1

(13:46)

FluoH



**PHILIPS** Veradius

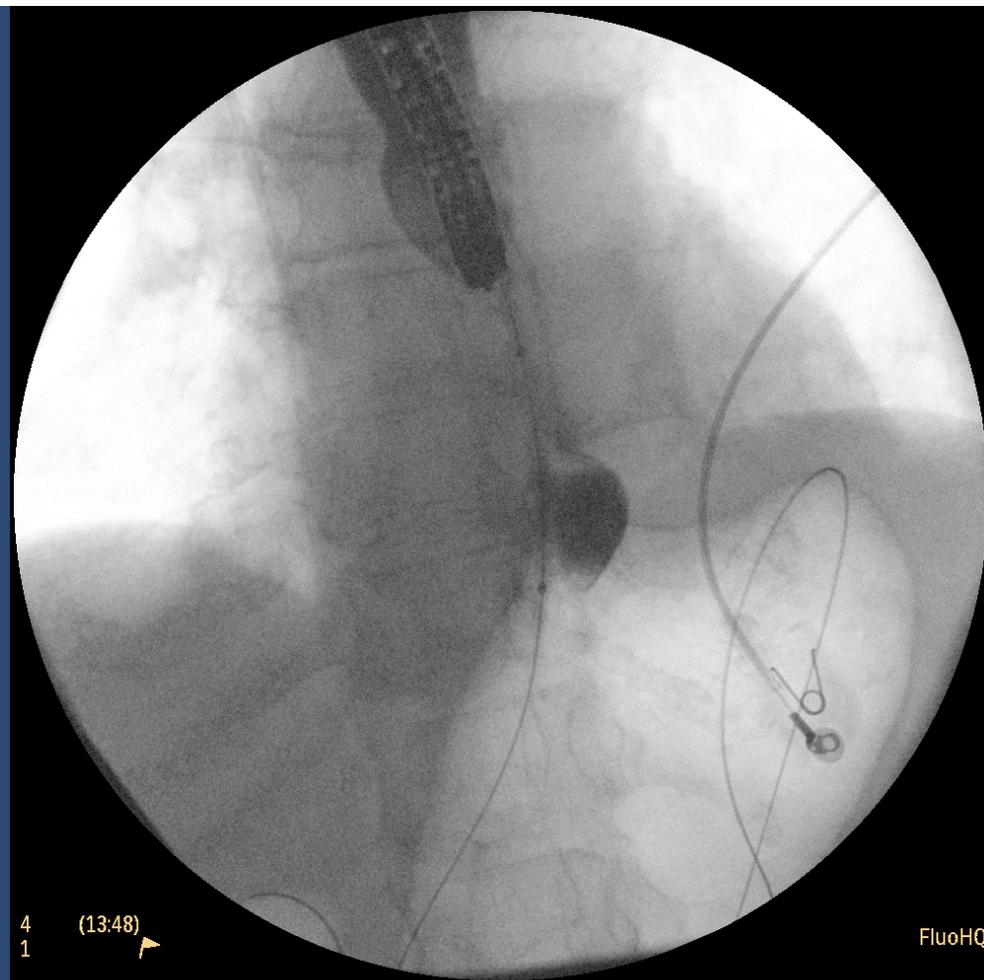
GHM Les Portes du Sud

Patient

Examen  
dr Phelip  
Thorax  
28-04-2022

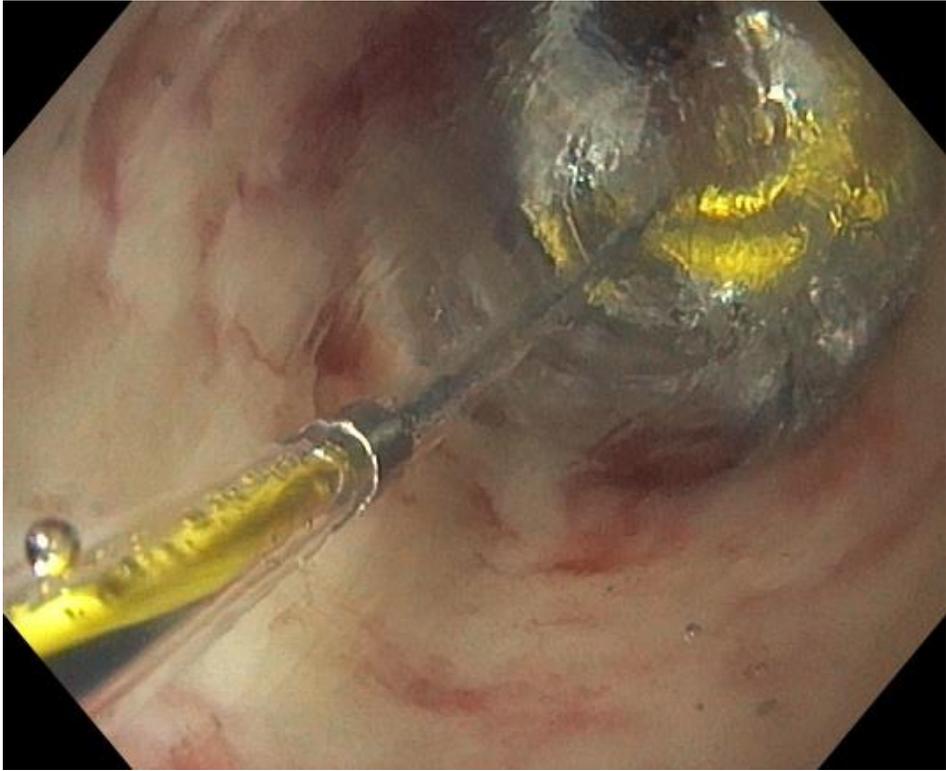
Dose de l'examen

451 mGy



4 (13:48)  
1

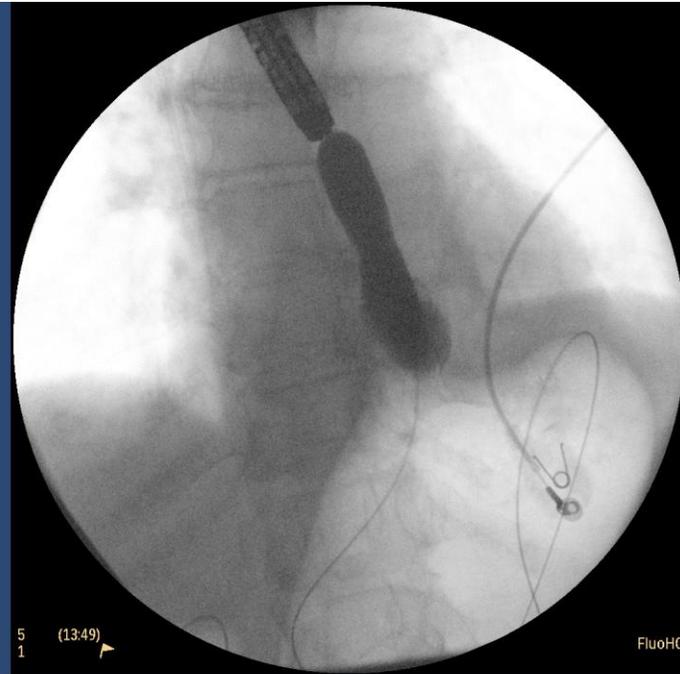
FluoHQ



PHILIPS Veradius  
GHM Les Portes du Sud

dr Phelip  
Thorax  
28-04-2022

Dose de l'examen  
451 mGy



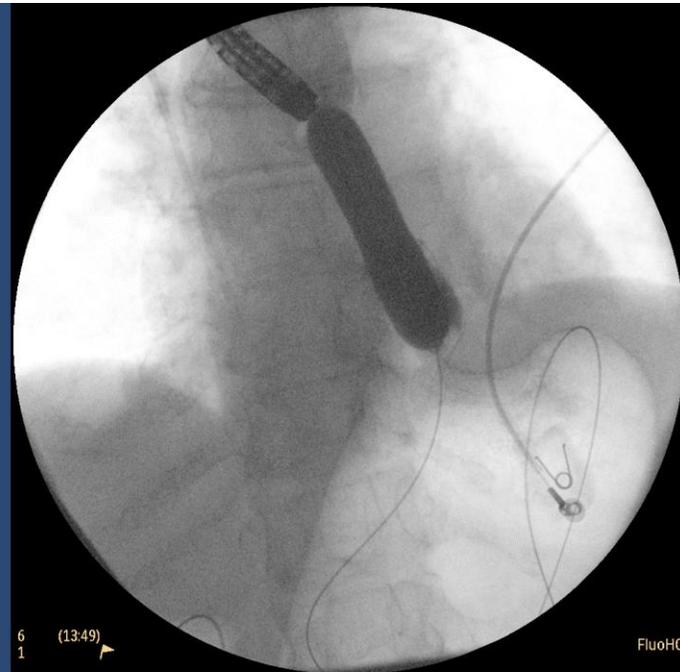
5 (13:49)  
1

FluoHQ

PHILIPS Veradius  
GHM Les Portes du Sud

dr Phelip  
Thorax  
28-04-2022

Dose de l'examen  
451 mGy



6 (13:49)  
1

FluoHQ

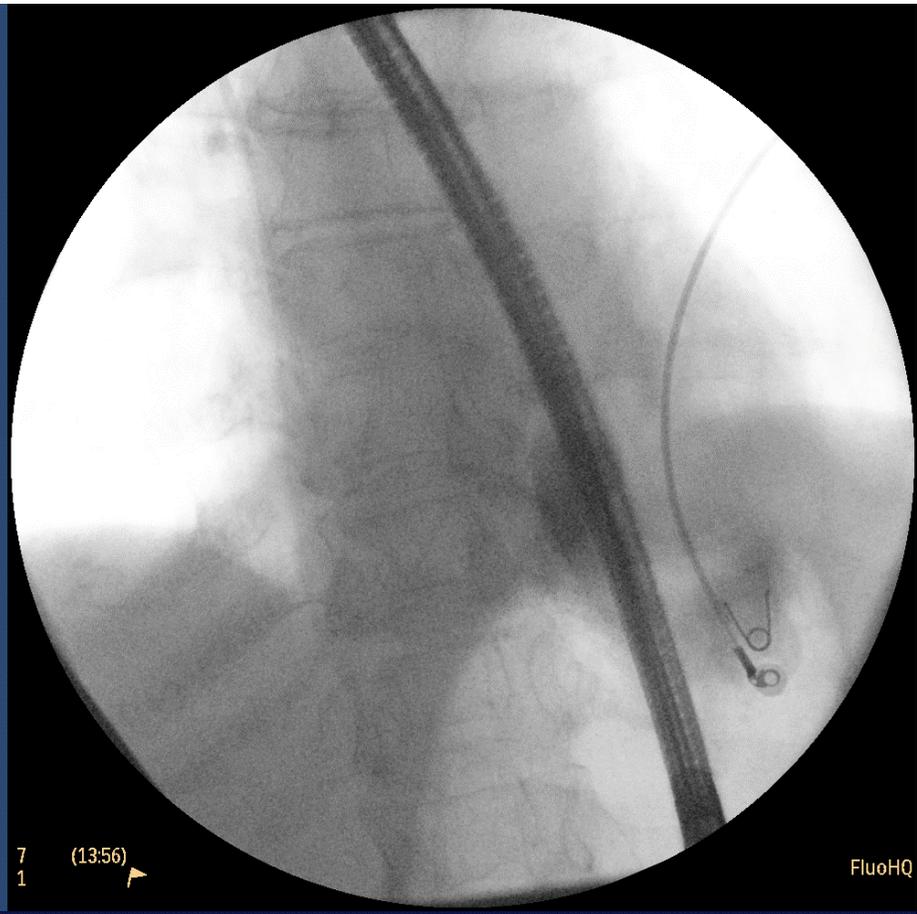
PHILIPS Veradius

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

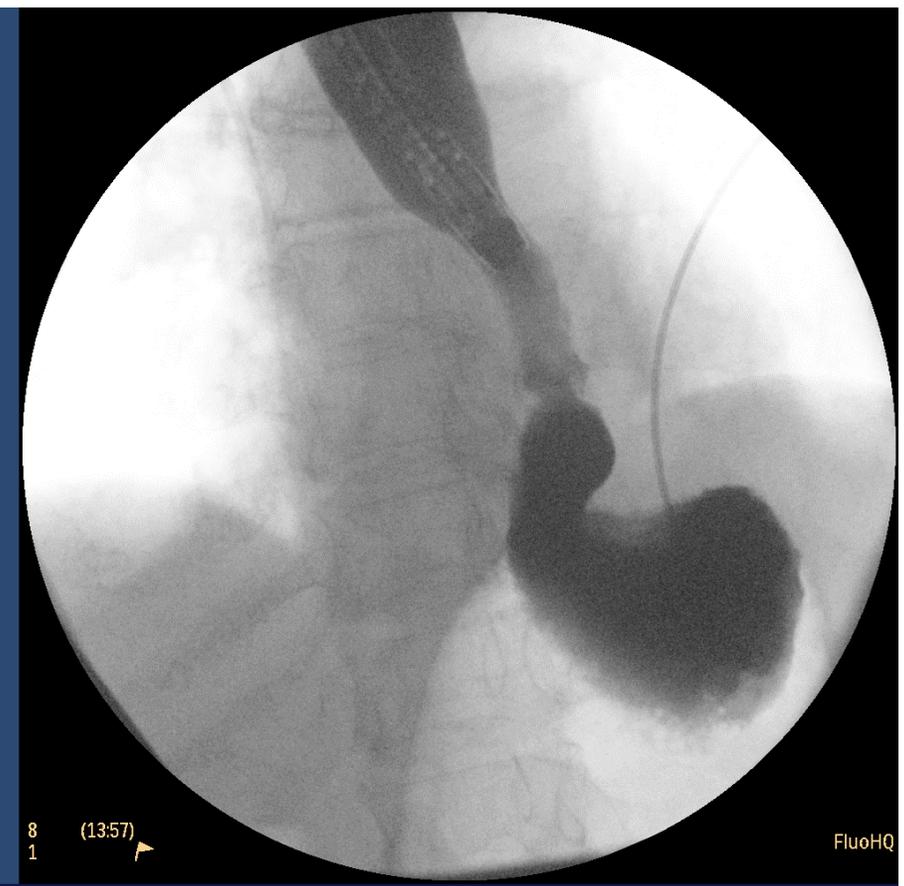
PHILIPS Veradius

GHM Les Portes du Sud

Patient  
[Redacted]

Examen  
dr Phelip  
Thorax  
28-04-2022

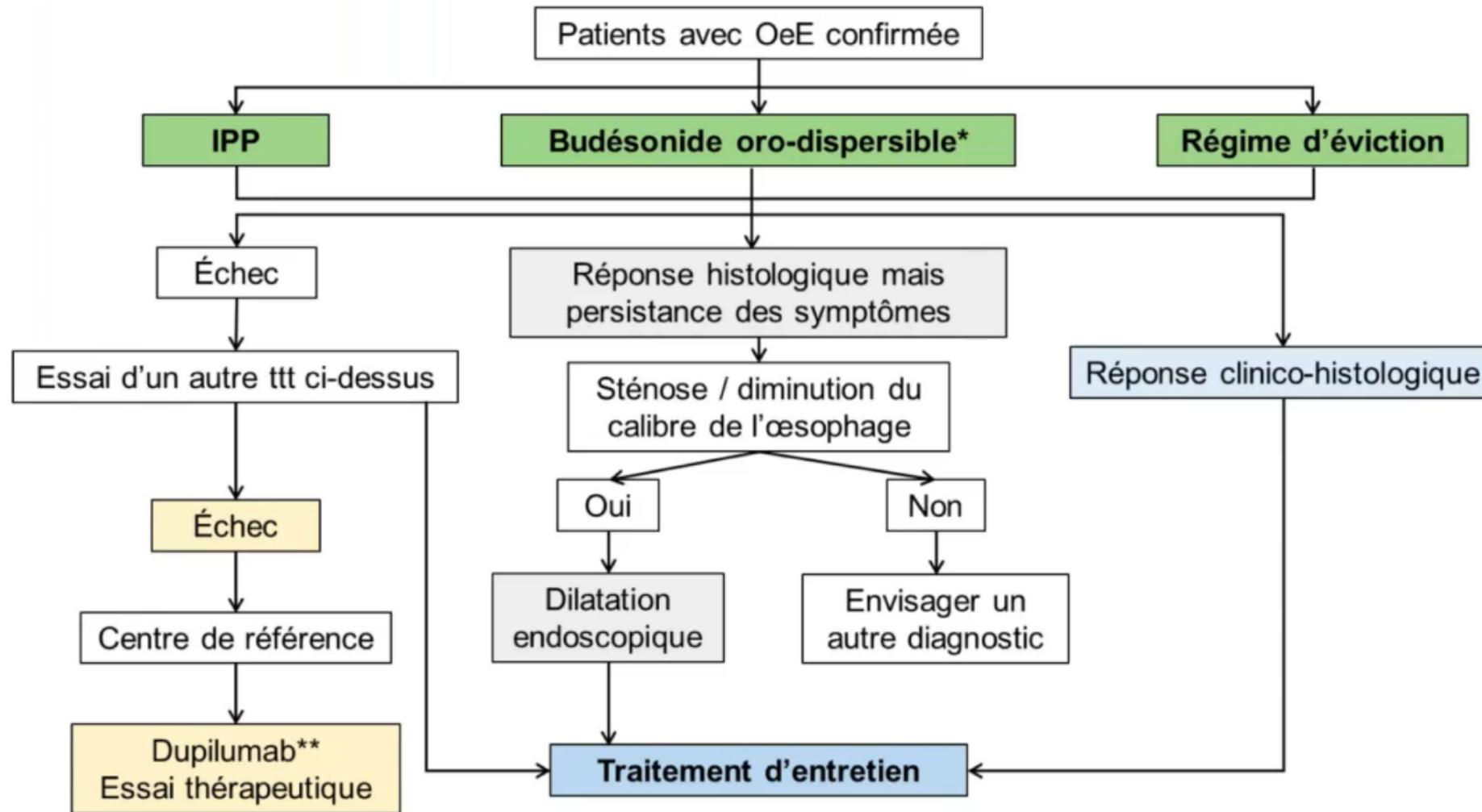
Dose de l'examen  
4.51 mGy



8  
1 (13:57) ▶

FluoHQ

# Traitement de l'oesophagite à éosinophile



\* Remboursement en France après échec des IPP

\*\* AMM européenne, en attente de remboursement en France dans cette indication

# 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.**

- Diagnostic d'EoE : IPP double dose
- Échec des IPP ou maladie sévère d'emblée : budésonide
- Échec ou intolérance du budésonide : régime d'éviction, changement de galénique (préparation magistrale), dilatations si sténose, dupilumab si comorbidités (asthme sévère) justifiant sa prescription