

Diagnostic et traitement de l'œsophagite à éosinophiles



20^{ème} journée de Gastro-Entérologie de l'Hôpital Cochin

Samedi 4 mai 2024

Maximilien Barret - Benoît Terris

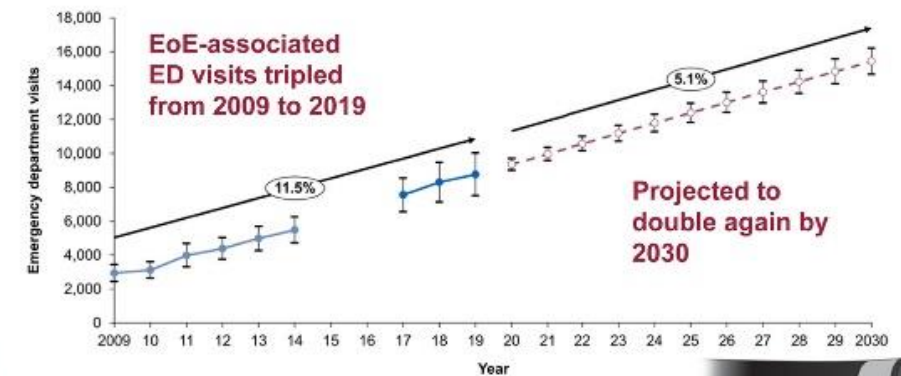
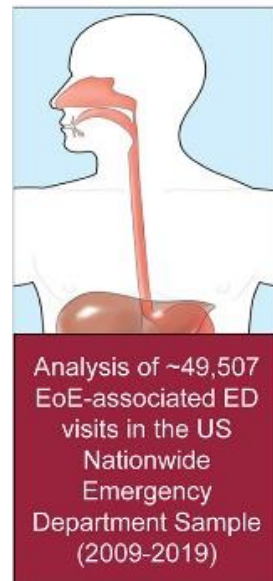
L'œsophagite à éosinophiles (OeE)

- Première cause de dysphagie du sujet jeune.
- ATCD fréquents d'asthme, de rhinite allergique ou d'atopie
- Diagnostic repose sur des symptômes évocateurs (dysphagie) et la présence d'éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne.

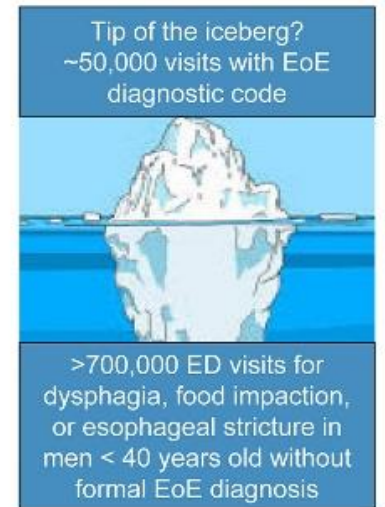
Epidemiologie

- Décrite au début des années 1990
- Prévalence en occident : 15/100 000 avant 2007 vs. 63/100 000 depuis 2017
- Sex ratio M/F = 3

Burden of Eosinophilic Esophagitis on Emergency Departments in the US

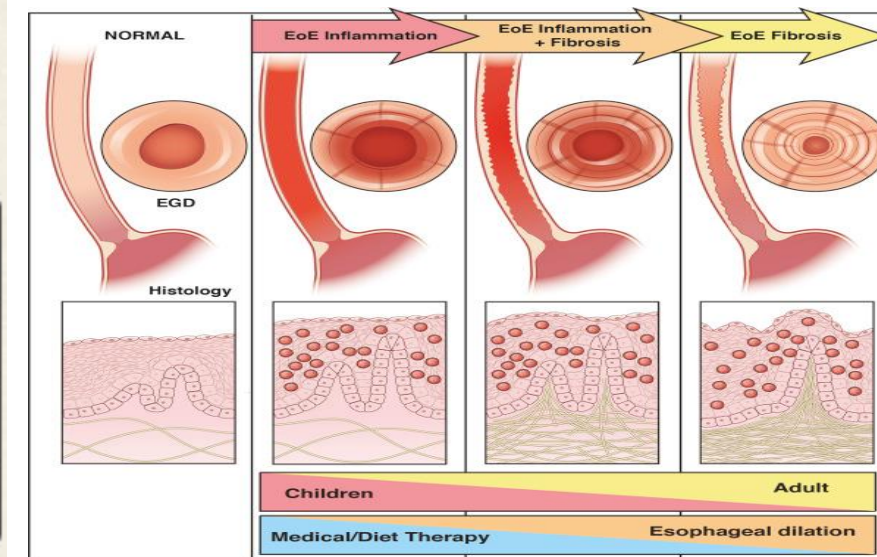
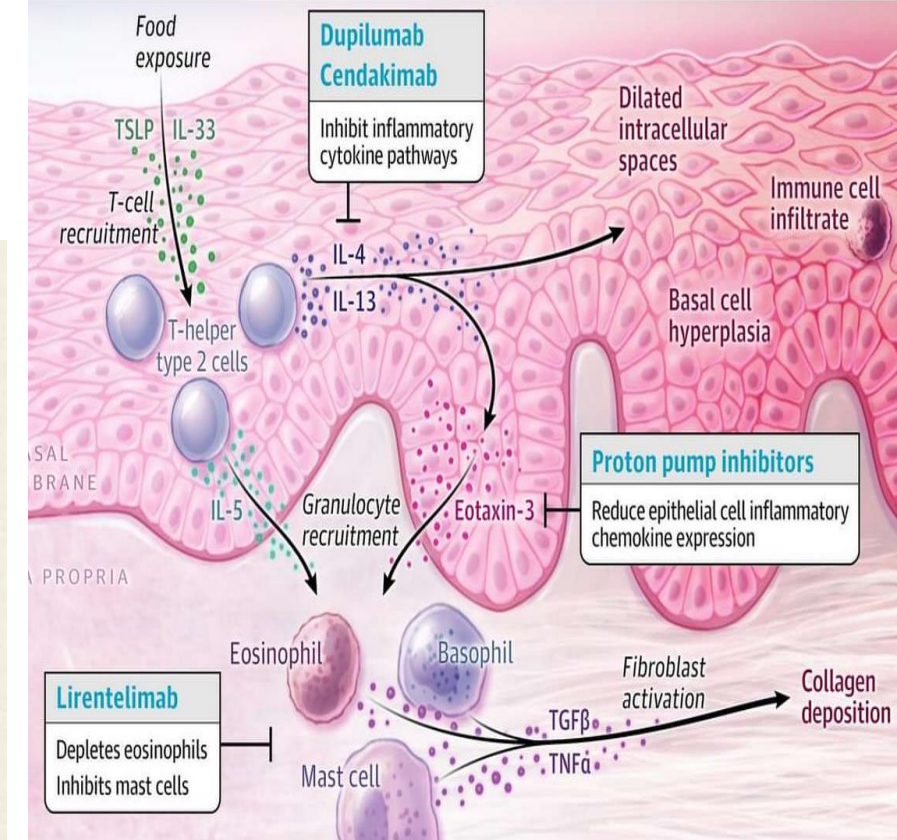
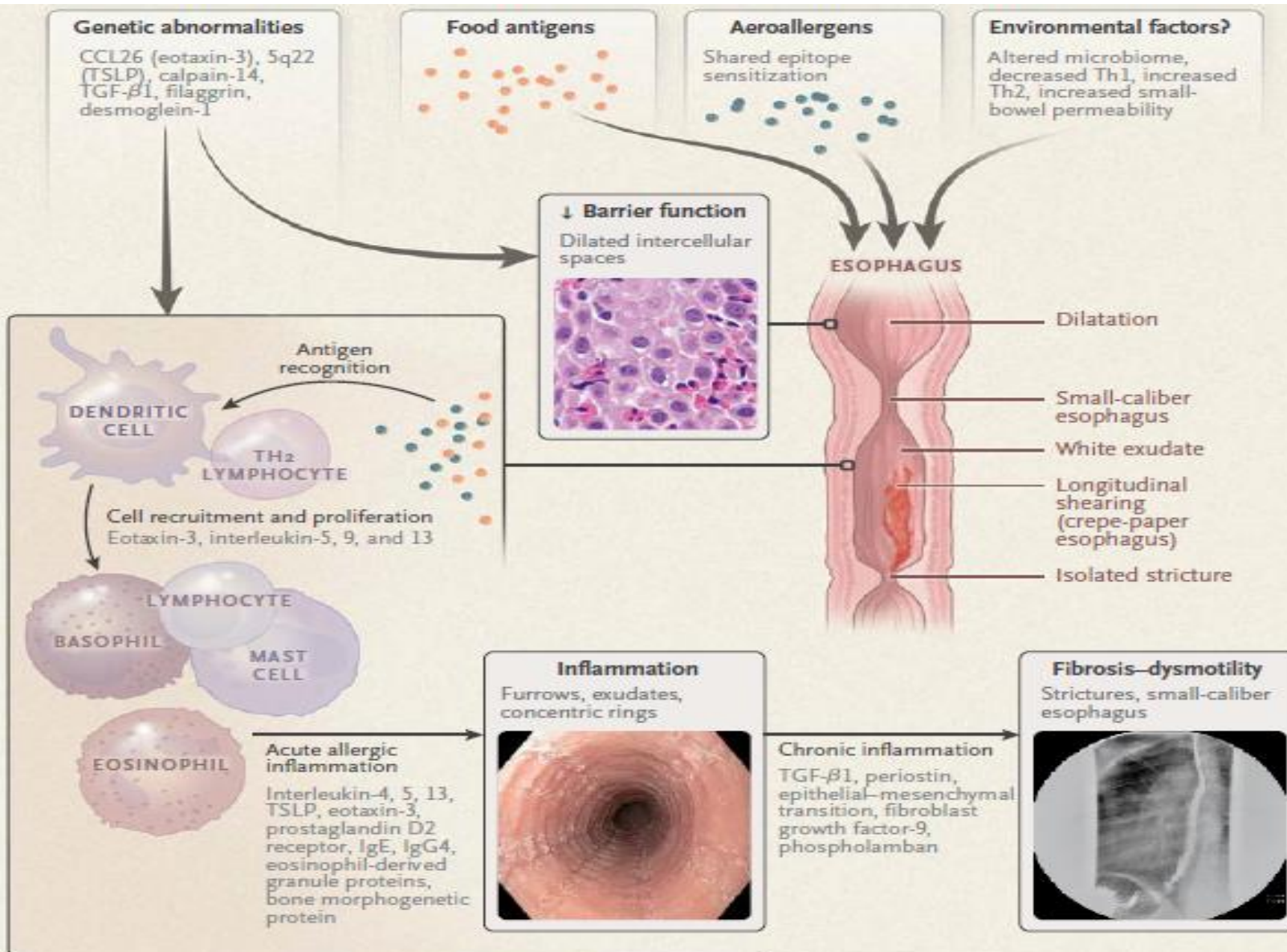


Fewer EoE patients are being admitted to hospital (25% in 2009-2011 to 14% in 2017-2019)
More patients are undergoing upper endoscopy (53% in 2009-2011 to 58% in 2017-2019)



Clinical Gastroenterology and Hepatology

Physiopathogénie de l'OeE



Présentation clinique

- Enfants **et** adultes
- Enfants : pyrosis, régurgitations, brûlures, vomissements, douleurs épigastriques, anorexie, retard de croissance
- Adultes : dysphagie aux solides, impactions alimentaires, douleurs thoraciques lors de l'alimentation

Diagnostic

15 polynucléaires éosinophiles / champ à fort grossissement
(HPF = 0,3 mm²) sur une biopsie œsophagienne endoscopique

Diagnostic

15 polynucléaires éosinophiles / champ à fort grossissement (HPF = 0,3 mm²) sur une biopsie œsophagienne endoscopique

- + Autres signes histologiques
- Autres causes d'éosinophilie œsophagienne

Autres causes d'éosinophilie œsophagienne?

- RGO !
- Œsophagite infectieuse (candida spp)
- Médicaments (biphosphonates, cyclines, AINS)
- Crohn
- Vascularites, connectivites
- Gastroentérite à éosinophiles
- Syndrome hyperéosinophilique primitif

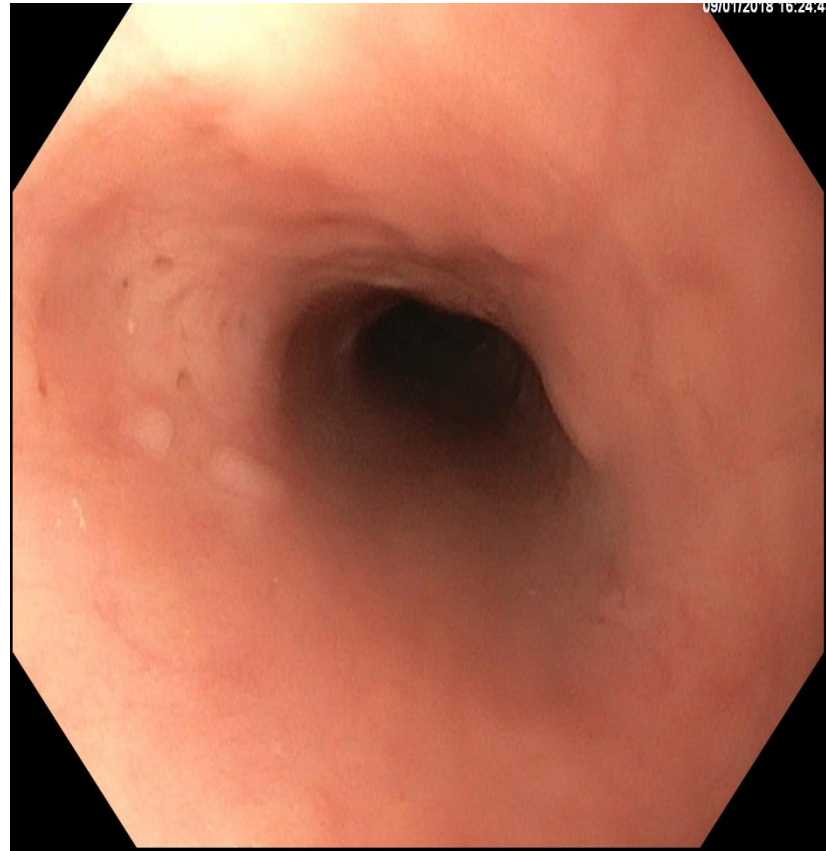
Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

Réduction globale de calibre

→ Absent / Présent



Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

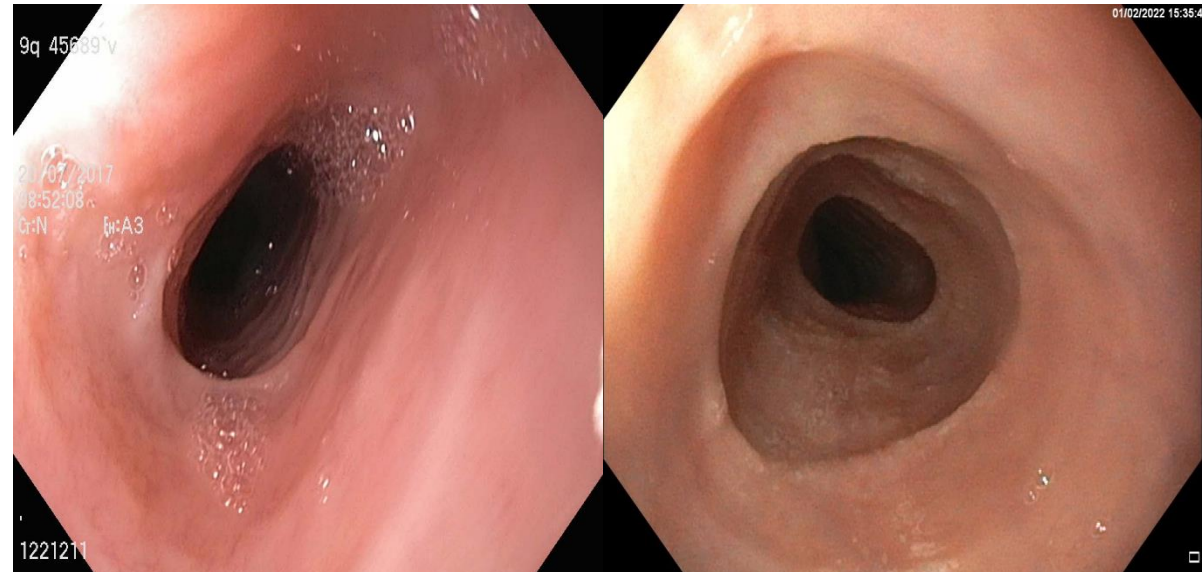
Réduction globale de calibre

→ Absent / Présent

- **R = Rings (anneaux)**

Aspect trachéalisé voire substénose

→ Absent, léger, modéré, sévère

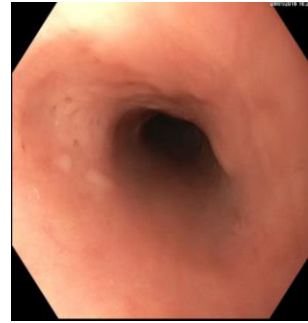


Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

Réduction globale de calibre



→ Absent / Présent

- **R = Rings (anneaux)**

Aspect trachéalisé voire substénose

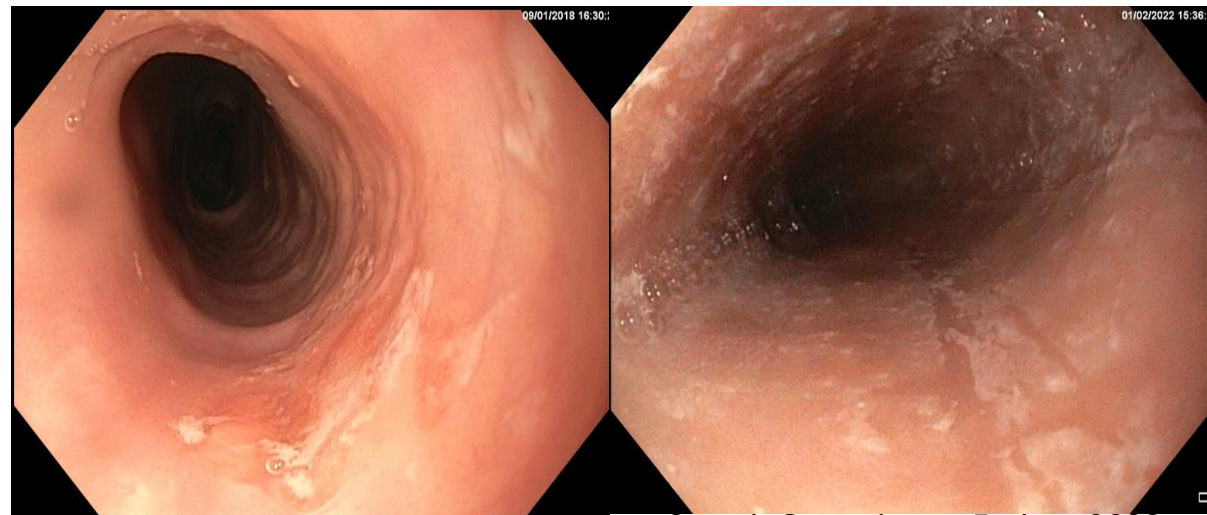
→ Absent, léger, modéré, sévère



- **E = Exsudates (exsudats)**

Blanchâtres, « fibrineux »

→ Absent, modéré, sévère



Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

Réduction globale de calibre

→ Absent / Présent

- **R = Rings (anneaux)**

Aspect trachéalisé voire substénose

→ Absent, léger, modéré, sévère

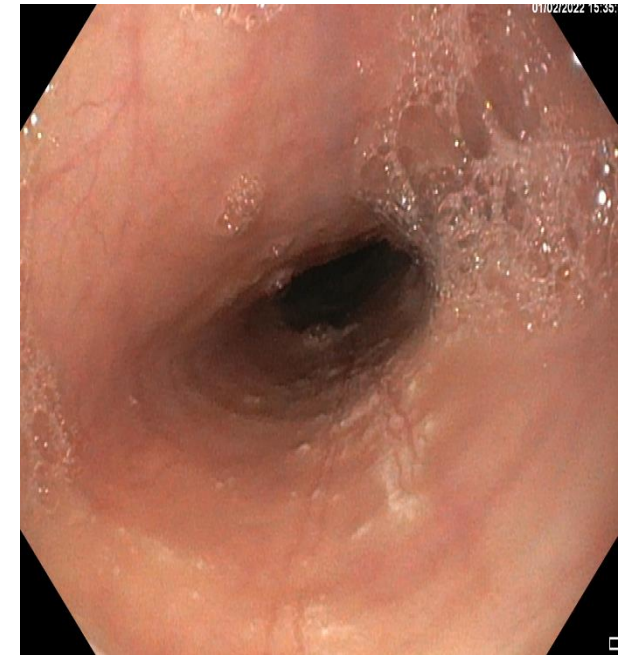
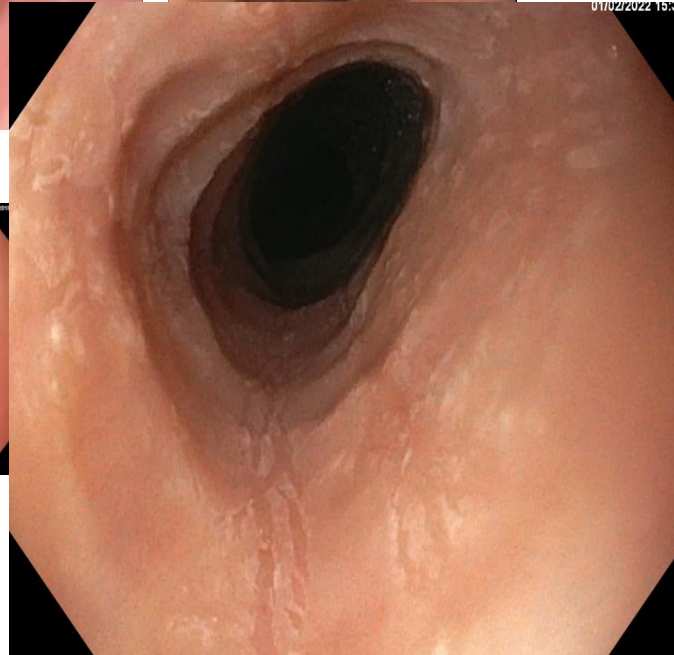
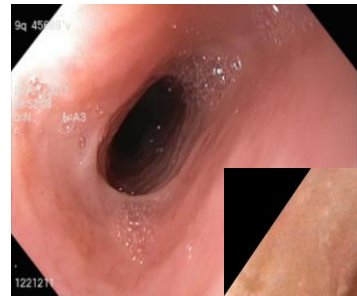
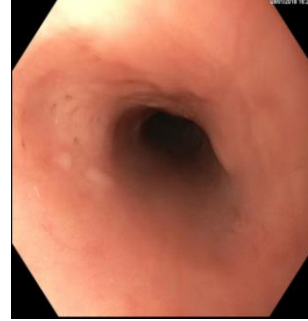
- **E = Exsudates (exsudats)**

Blanchâtres, « fibrineux »

→ Absent, modéré, sévère

- **F = Furrows (rhagades)**

→ Absent, Présents



Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

Réduction globale de calibre

→ Absent / Présent



- **R = Rings (anneaux)**

Aspect trachéalisé voire substé

→ Absent, léger, modéré, sévère

- **E = Exsudates (exsudats)**

Blanchâtres, « fibrineux »

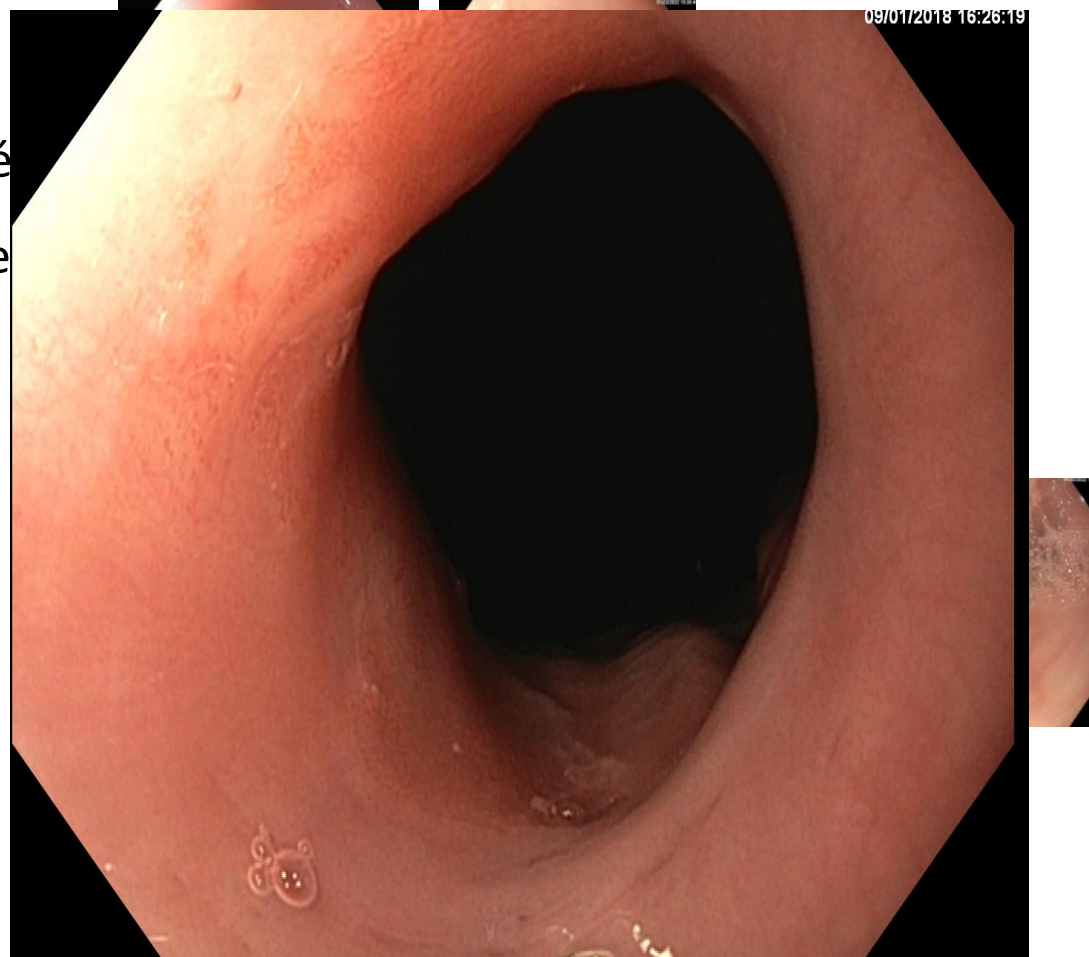
→ Absent, modéré, sévère

- **F = Furrows (rhagades)**

→ Absent, Présents

- **S = Stricture (sténose)**

→ Absente, Présente, taille



Classification endoscopique : le score EREFS

- **E = Edema (œdème)**

Perte de la trame vasculaire

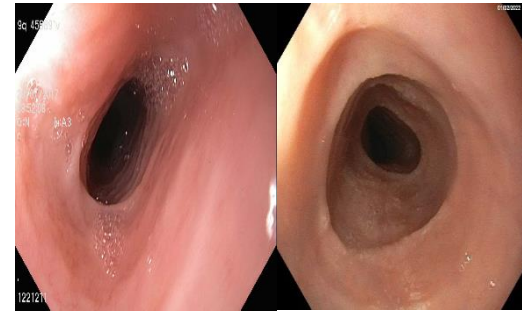
→ 0 ou 1



- **R = Rings (anneaux)**

Aspect trachéalisé voire substénose

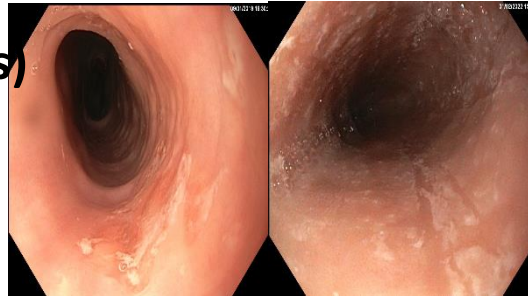
→ 0 à 3



- **E = Exsudates (exsudats)**

Blanchâtres, « fibrineux »

→ 0 à 2

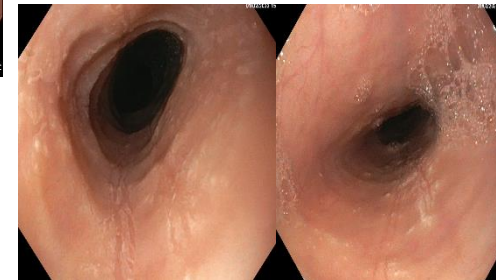


- **F = Furrows (rhagades)**

→ 0 à 2

- **S = Stricture (sténose)**

→ 0 ou 1



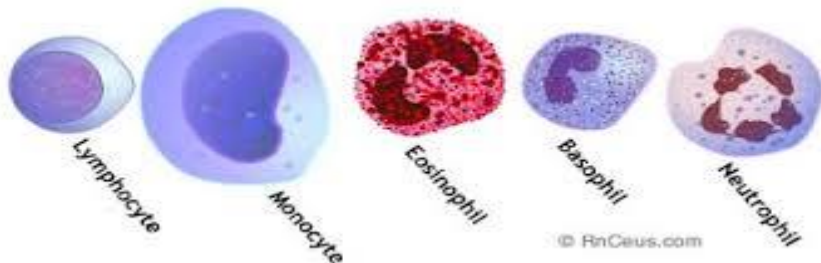
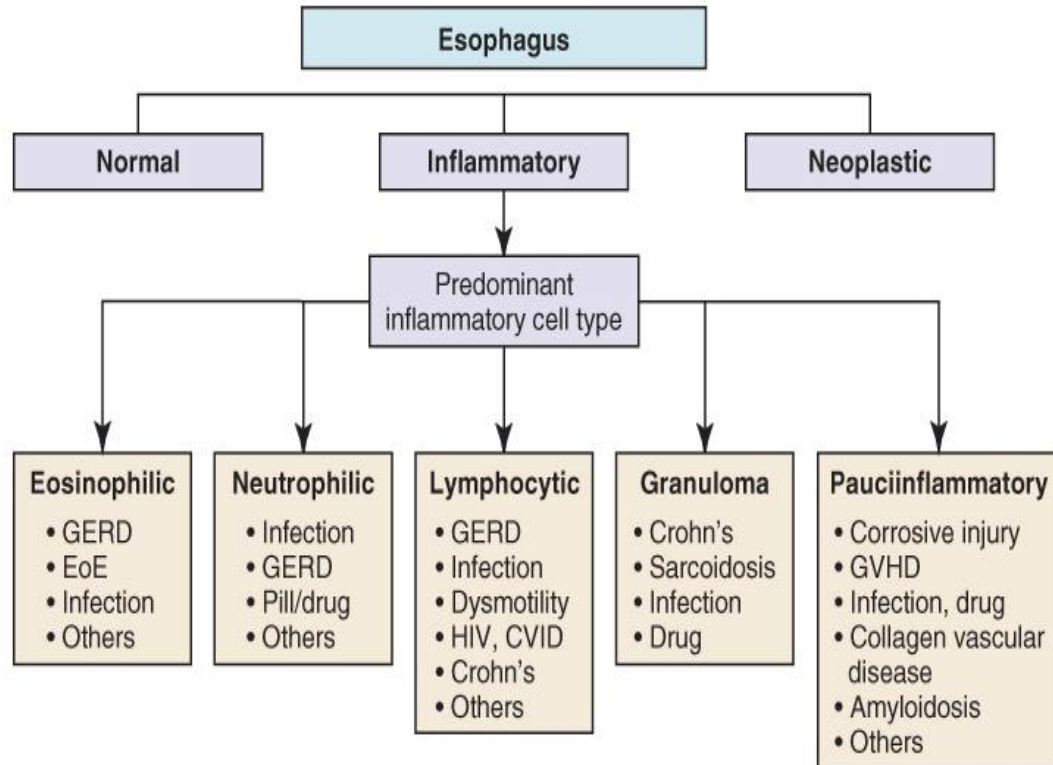
Aspect endoscopique typique



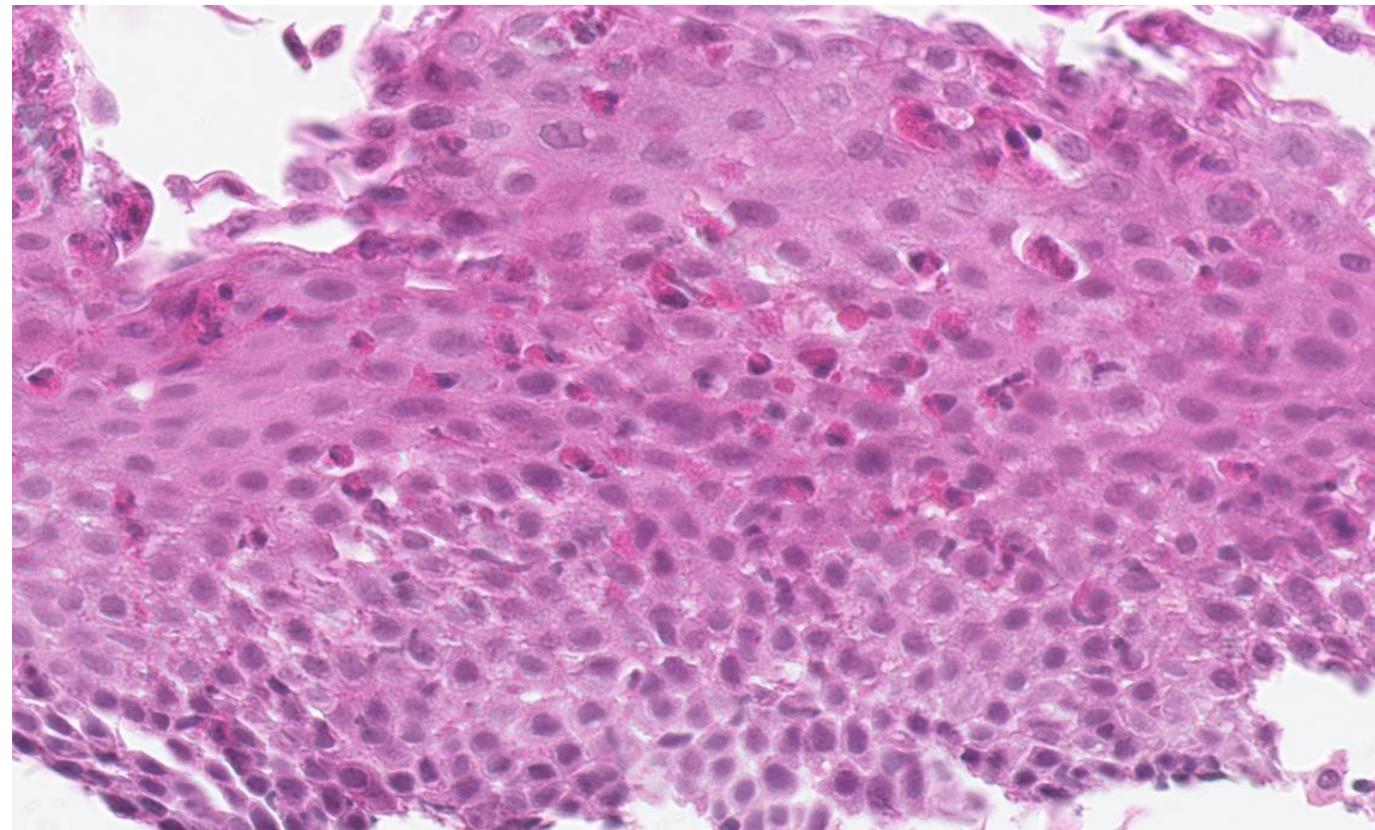
Diagnostic pathologique de l'OeE

- Examen de référence pour le diagnostic
- Réalisation de biopsies œsophagiennes est fondamentale dès lors qu'il existe une dysphagie sans cause évidente en endoscopie qu'il y ait ou non des signes endoscopiques évocateurs d'OeE
- Au minimum 6 biopsies dans différents sites de l'œsophage
 - 3 proximal / 3 distal (flacons séparés ?)
 - Muqueuse normale et pathologique
 - Avec des biopsies duodénales et gastriques lors du bilan initial

Diagnostic pathologique de l'OeE : *PEC*

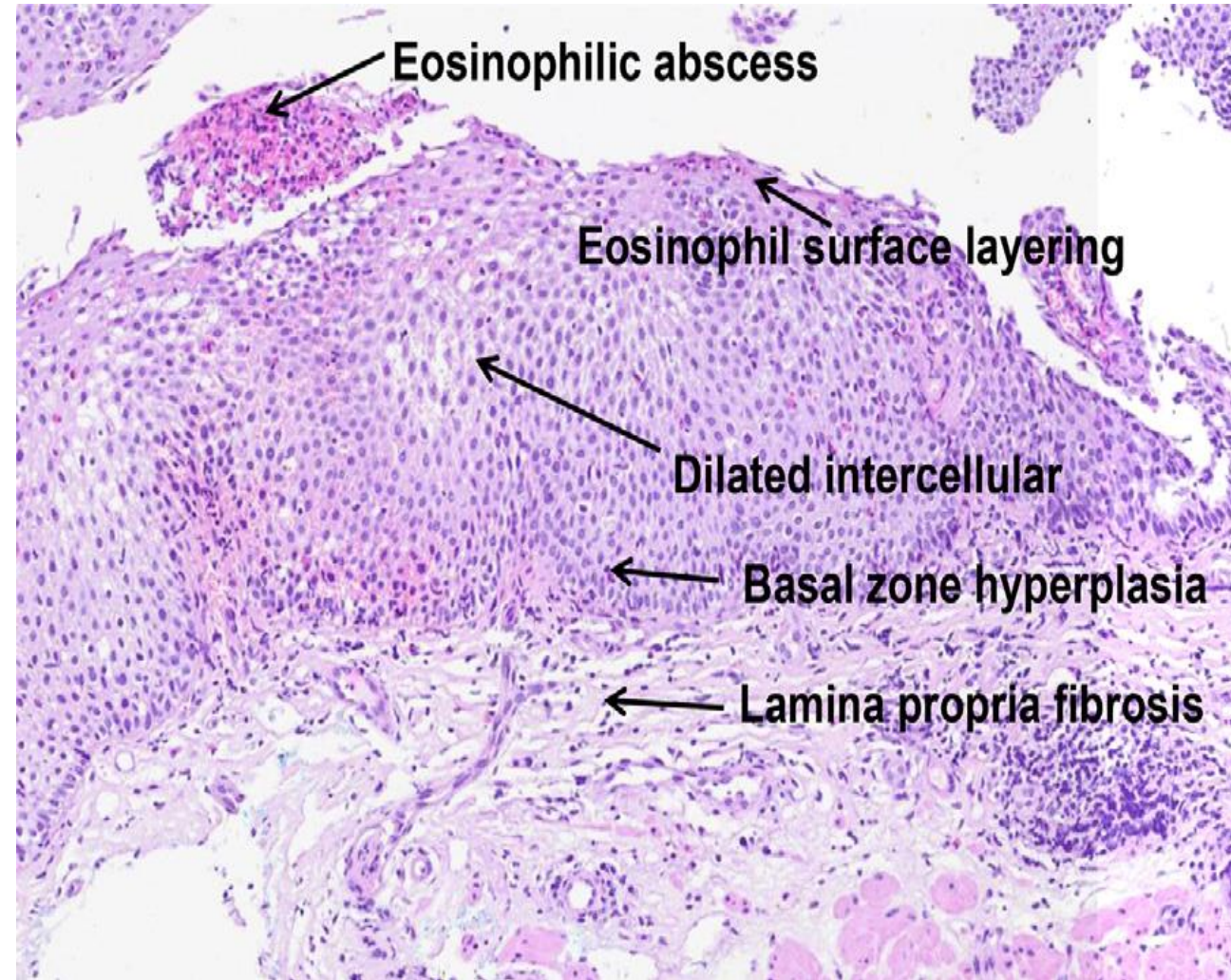


- **≥ 15 Polynucléaires éosinophiles :**
 - Dans au moins un champ au fort grandissement (= 60 éosinophiles /mm²)
 - Sur au moins une biopsie
- **Peak Eosinophil Count (PEC)**
 - <15 : OeE inactive ; ≤ 6 : OeE en rémission

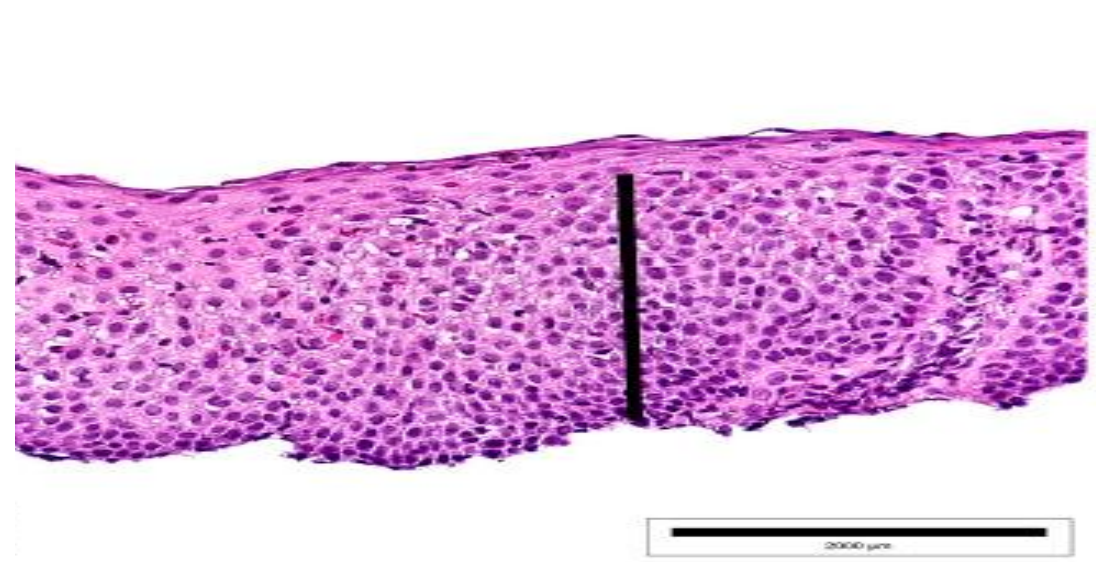
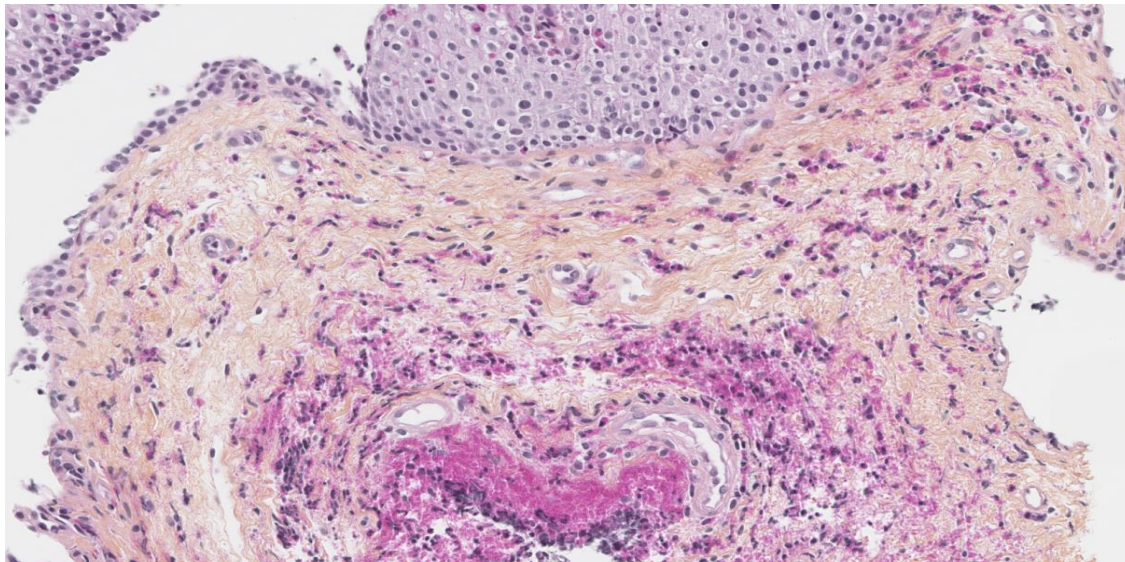
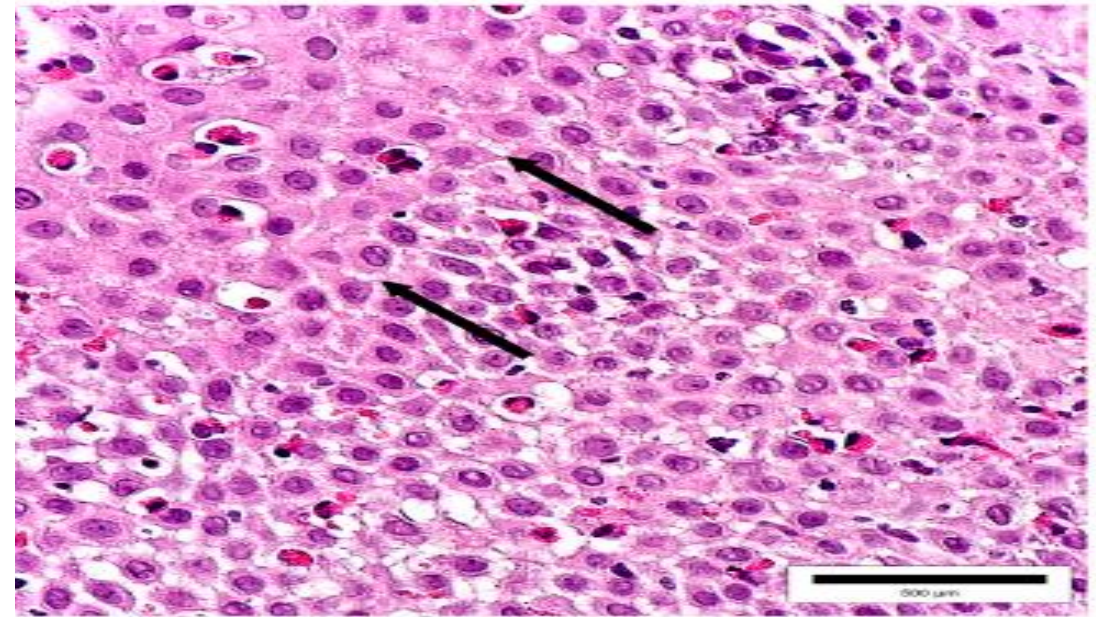
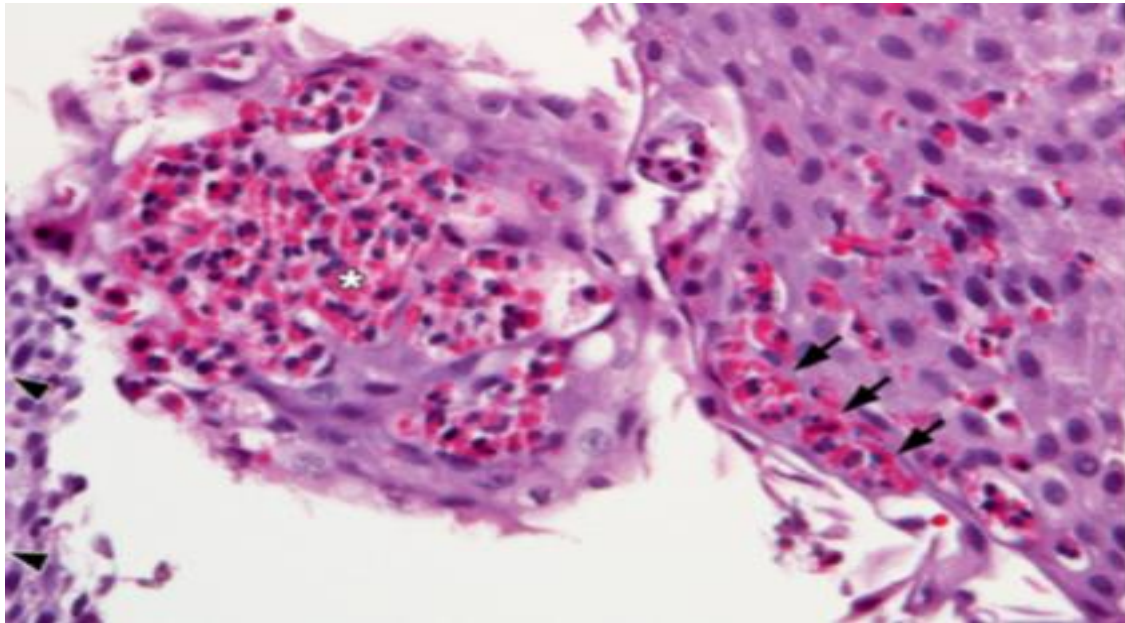


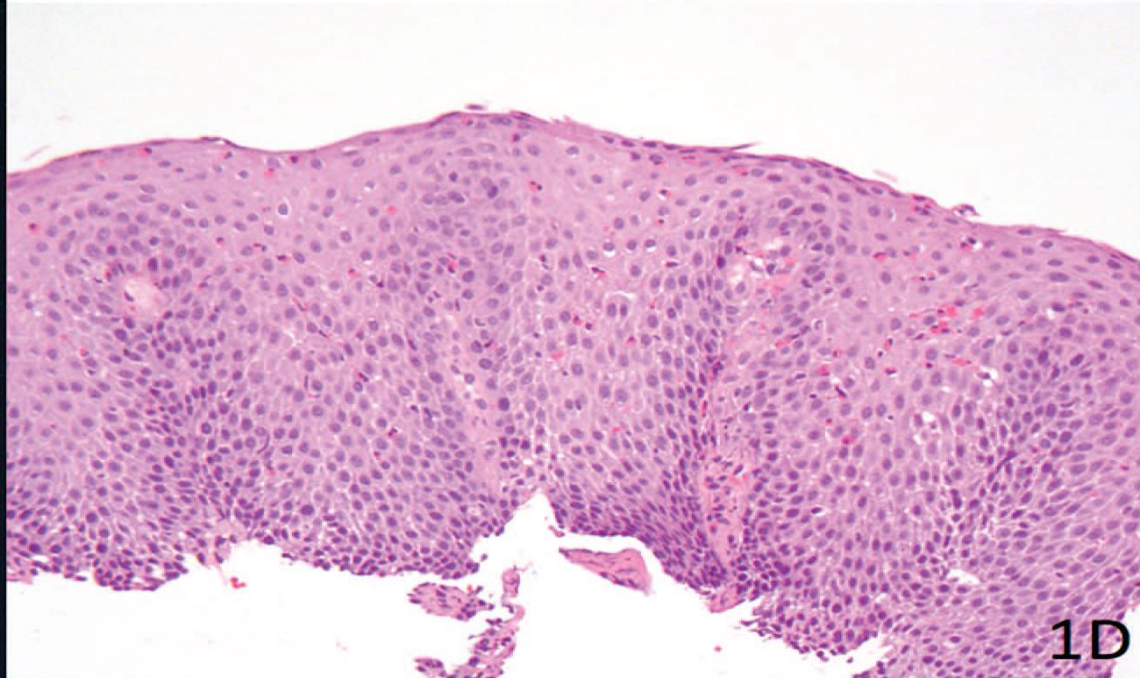
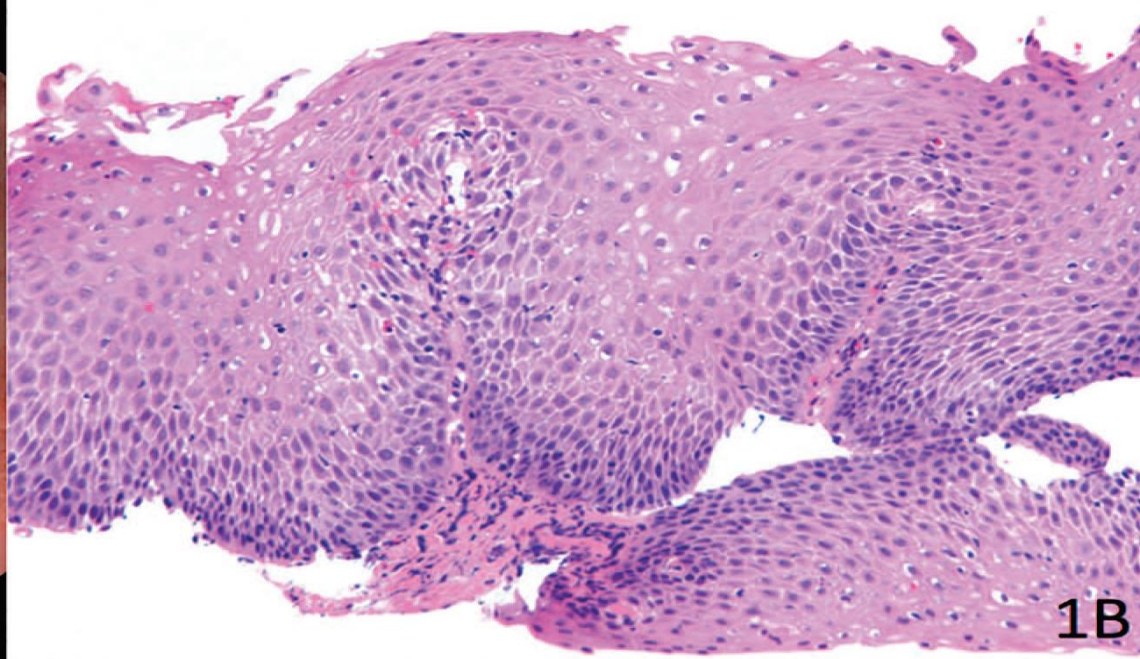
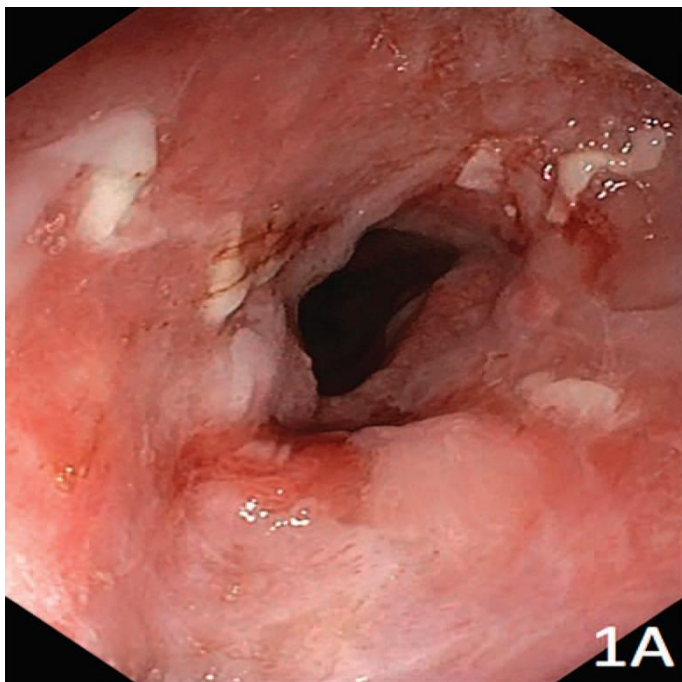
Diagnostic pathologique de l'OeE : signes associés

Feature	Definition
Eosinophilic inflammation	Based on peak eosinophil count
Basal zone hyperplasia	Basal zone occupies more than 15% of total epithelial thickness
Eosinophil abscess	Eosinophil aggregate that disrupts the underlying epithelial architecture
Eosinophil surface layering	Eosinophils align in one or more rows in the upper third of the epithelium
Dilated intercellular spaces	Intercellular bridges are visible in paracellular spaces
Surface epithelial alteration	Surface epithelial cells stain more darkly than normal and eosinophils that may be present among the altered epithelial cells
Dyskeratotic epithelial cells	Epithelial cells with deeply staining cytoplasm and shrunken hyperchromatic nuclei that generally occur singly and may be found anywhere in the epithelium
Lamina propria fibrosis	Coalesced fibrils form fibers of varying diameter



Diagnostic pathologique de l'OeE: signes associés





Diagnostic pathologique de l'OeE : signes associés

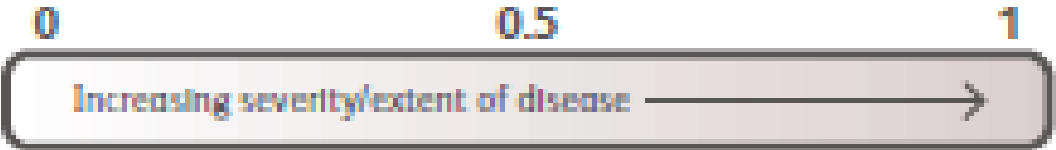
Feature
Eosinophilic inflammation
Basal zone hyperplasia
Eosinophil abscess
Eosinophil surface layering
Dilated intercellular spaces
Surface epithelial alteration
Dyskeratotic epithelial cells
Lamina propria fibrosis

Scoring

Both grade (severity) and stage (extent) are separately given a score from 0 to 3 for each of the 8 components. The total score is then divided by the maximum possible score.

$$\frac{\text{Sum of assigned scores}}{\text{Max possible score}} = \text{EoEHSS rating}$$

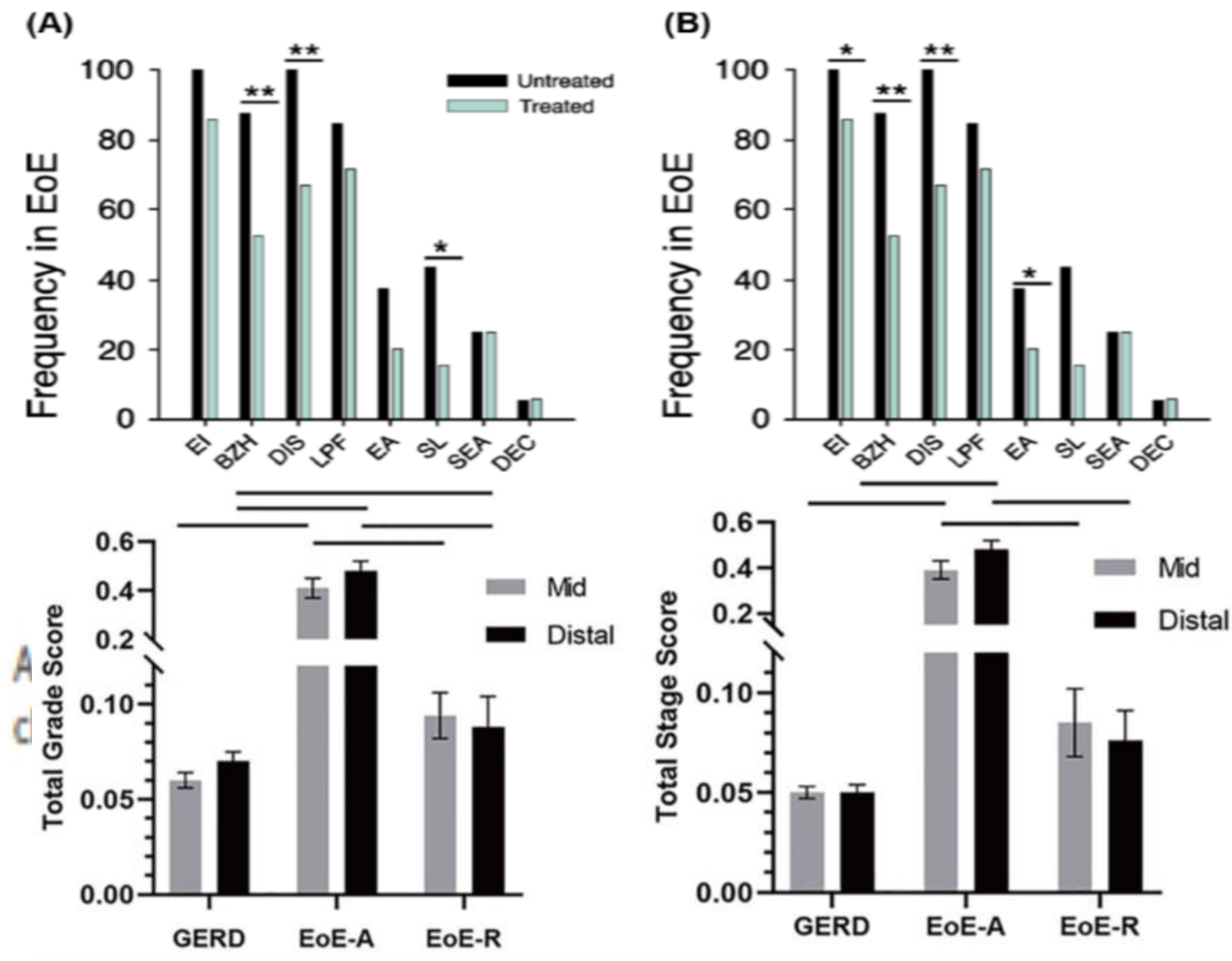
A grade score closer to "1" indicates more severe EoE. Similarly, a stage score closer to "1" indicates more extensive disease.

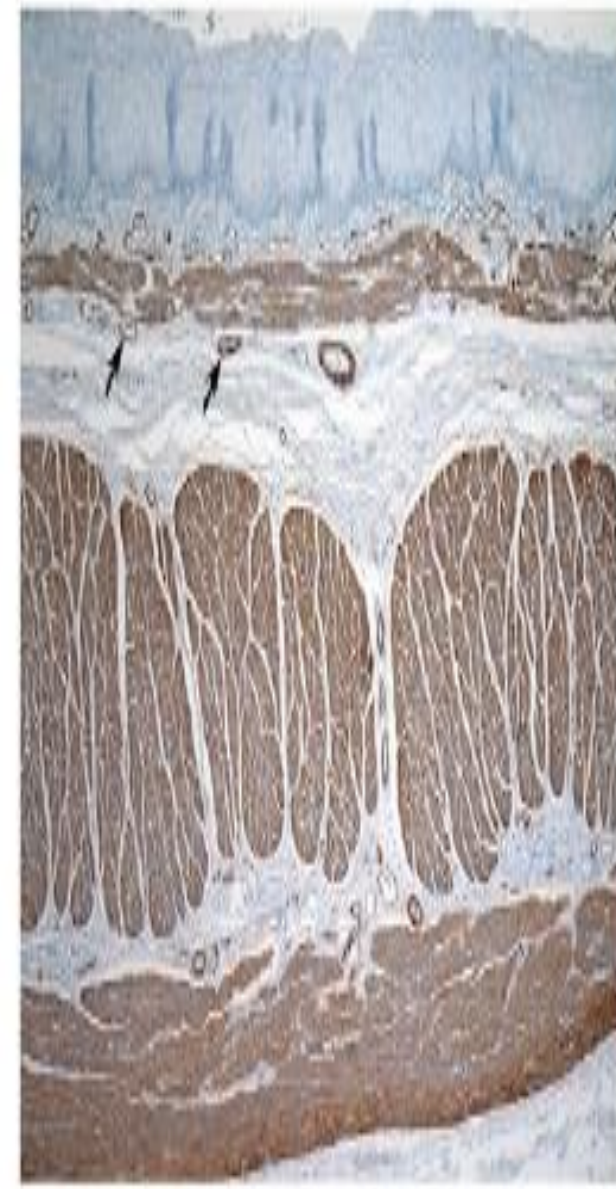
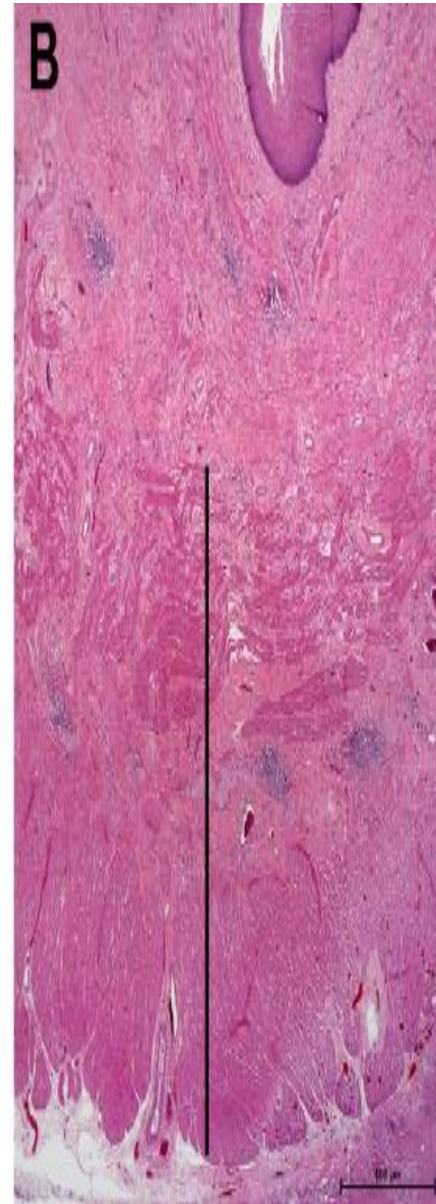
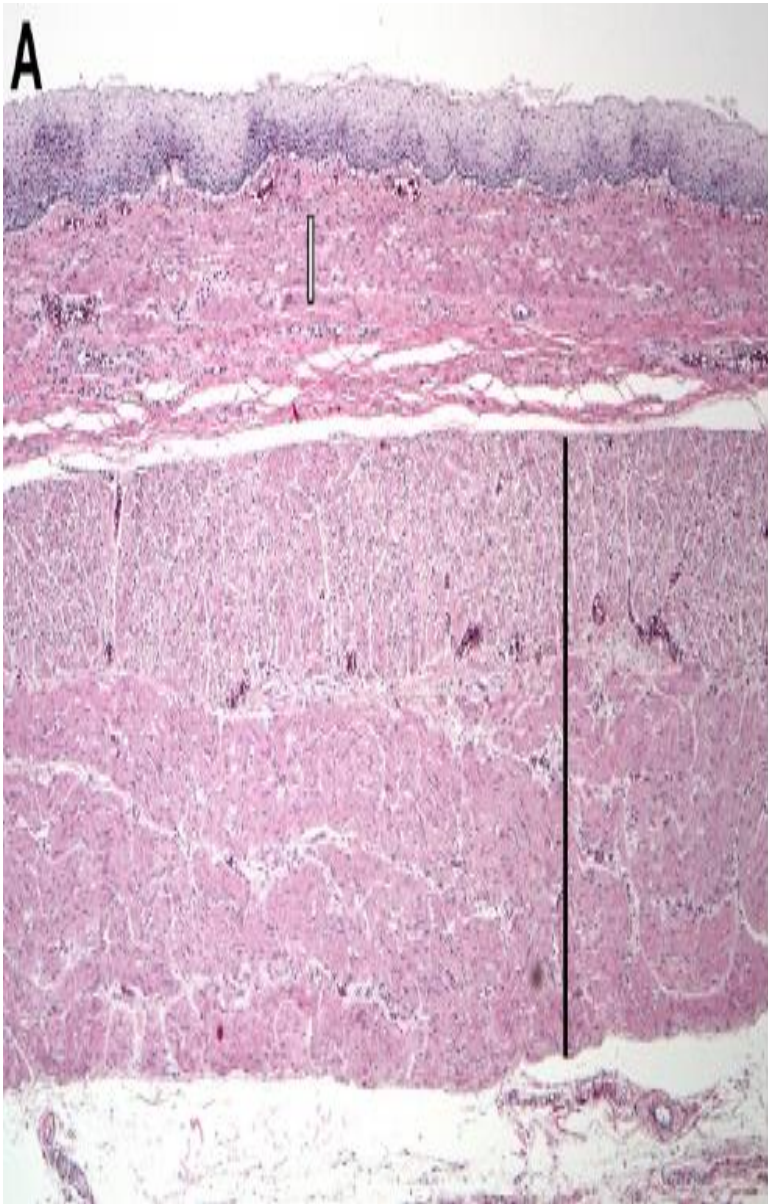


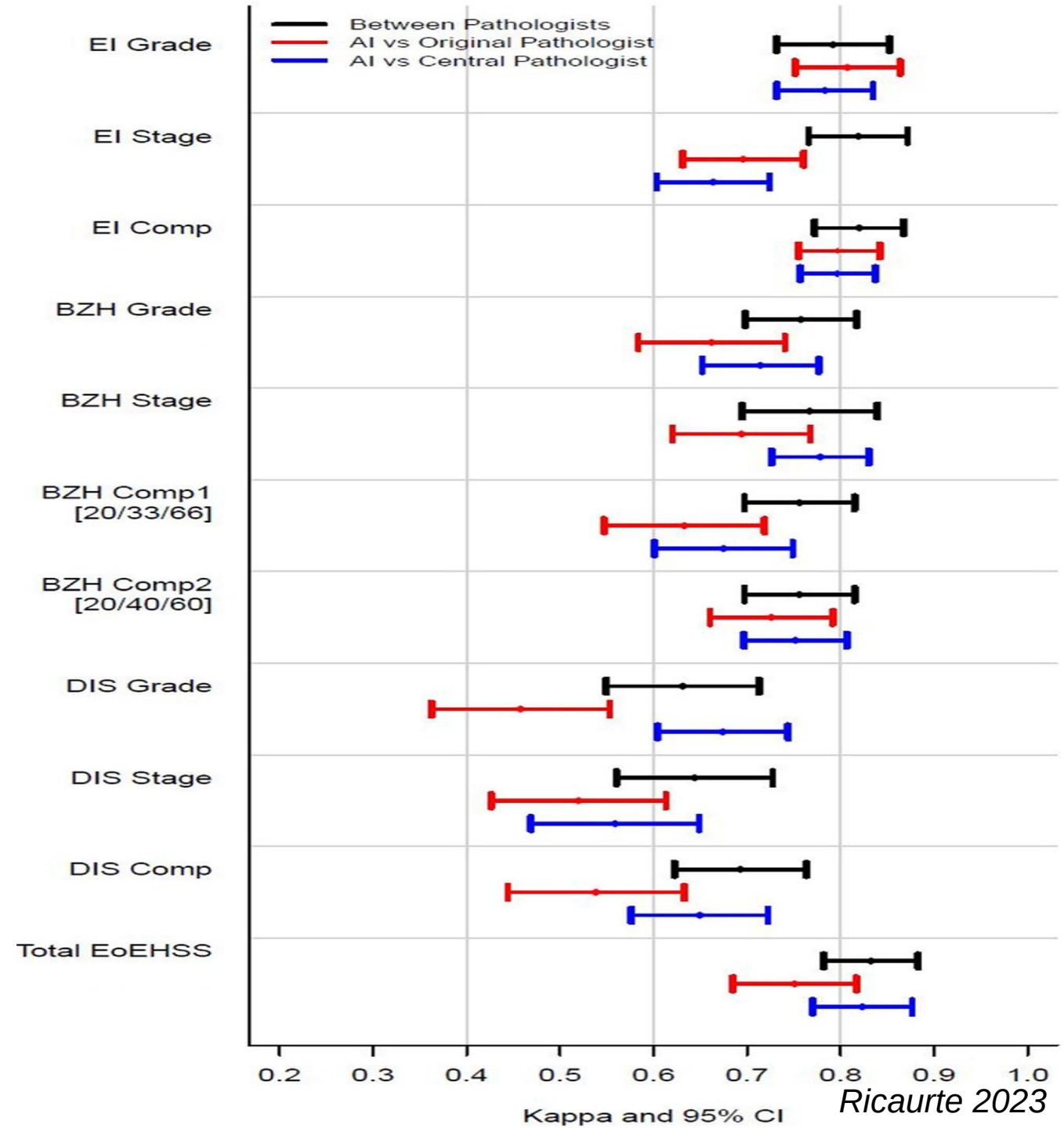
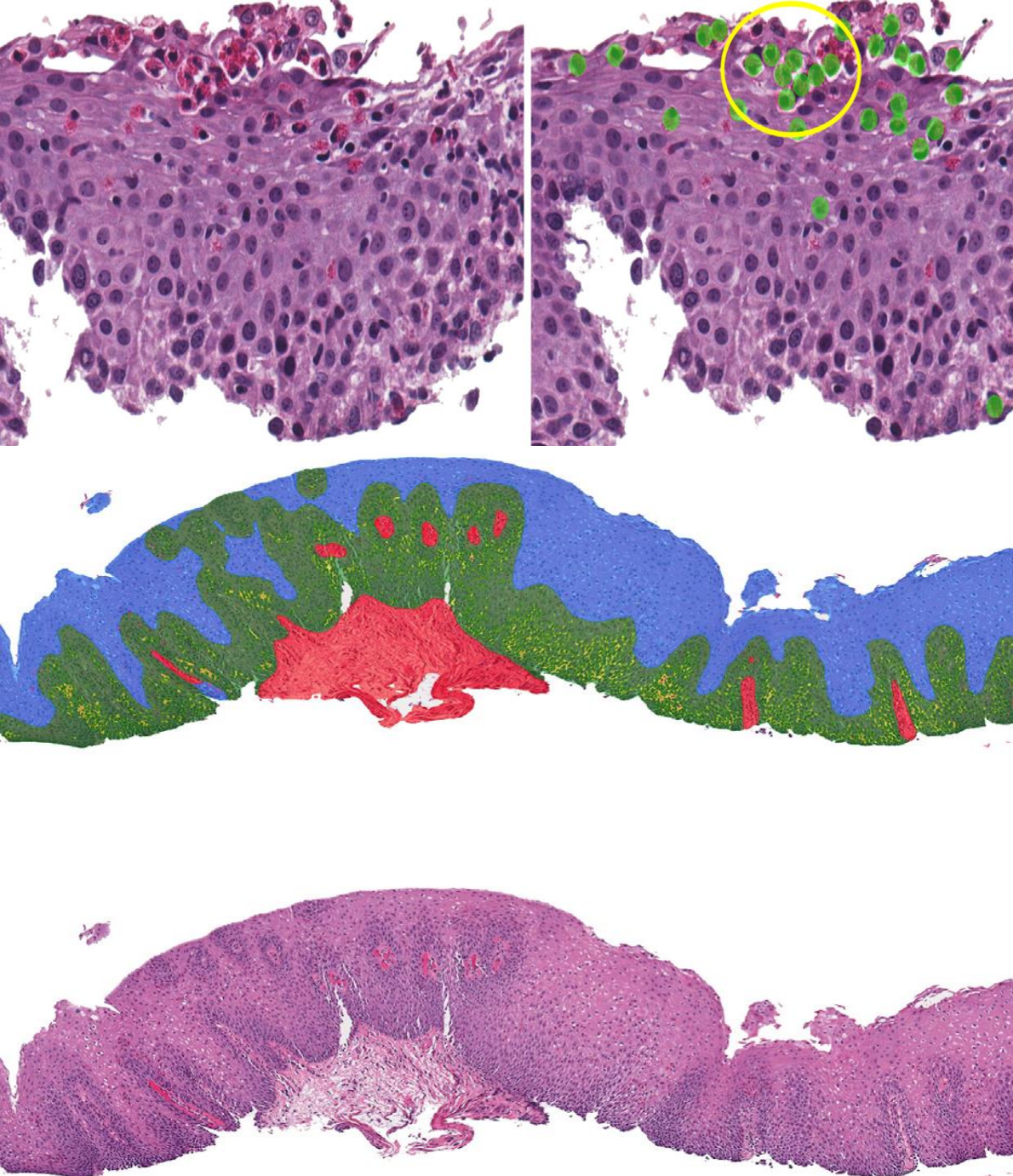
Bristol Myers Squibb is committed to increasing awareness and understanding of EoE, including the important methods and tools used in clinical trials and by healthcare providers to help recognize and monitor the condition over time.

Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS)

Feature
Eosinophilic inflammation
Basal zone hyperplasia
Eosinophil abscess
Eosinophil surface layering
Dilated intercellular spaces
Surface epithelial alteration
Dyskeratotic epithelial cells
Lamina propria fibrosis







Quels traitements?

- Inhibiteurs de la pompe à protons
- Régimes d'exclusion
- Corticoïdes d'action locale (budésonide)
- Biothérapies
- Traitement endoscopique (dilatations)

Inhibiteurs de la pompe à protons

- Hors AMM
- Effet anti-inflammatoire
- Posologie: **omeprazole 20 mg x 2/ j** ou équivalent
- Durée **8 à 12 semaines**
- Réponse histologique 50%, réponse clinique 60%
- Récidive en 3 à 6 mois à l'arrêt de IPP
- Recommandation traitement d'entretien: dose minimale permettant la rémission

Régimes d'exclusion: diète élémentaire

- Formule de nutrition entérale composée d'acides aminés sans capacité antigénique
- Rémission clinique et histologique chez 90% des patients, dès S2
- Limites : coût, acceptabilité, carences +++

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

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%

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

- SFED : six food elimination diet
- Eviction du Lait, blé, œuf, soja, noix/légumineuses, poisson/les fruits de mer pendant 6 semaines.
- Réintroduction de chaque famille d'aliment séquentielle avec EOGD et biopsies après chaque réintroduction
- SFED = 61% de rémission, FFED (lait, blé, œuf, soja) = 50% , TFED (lait, blé) = 43%
- Limites : logistique (endoscopies), acceptabilité sur le long terme +++

Et les tests allergologiques ?

- 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

Corticoïdes topiques

- Budesonide (Jorveza)
- Corticoïdes en topique: traitement de 1^{ère} intention selon recommandations européennes et britanniques
- Rémission clinico-histologique 75-84% des cas, maintenue à 3 ans
- Corticoïdes systémiques non recommandés

Lucendo et al, United European Gastroenterol J 2017

Dhar et al, Gut 2022

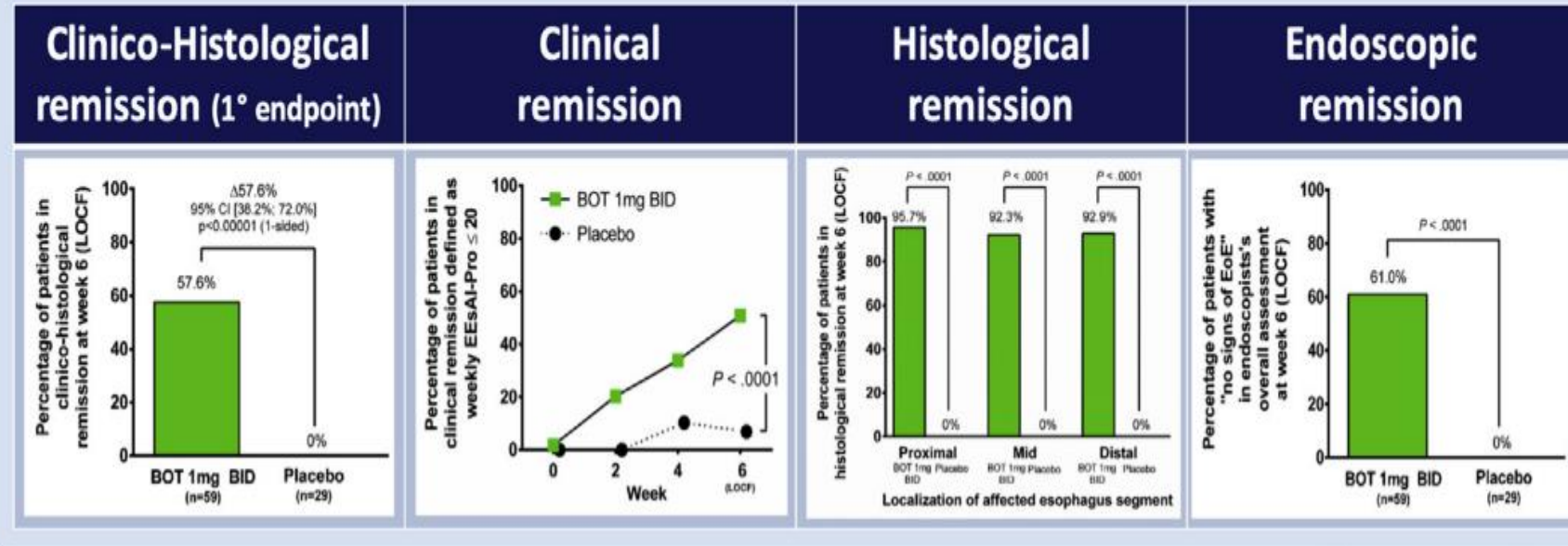
Biedermann L et al, UEG journal 2022 - abstract

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

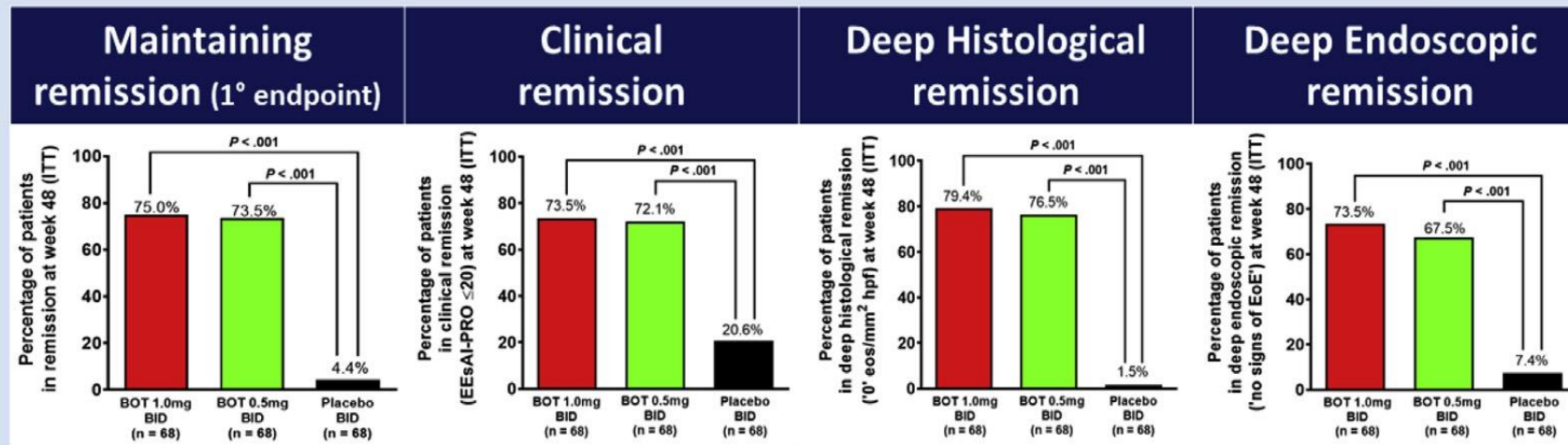
A 6-weeks twice daily treatment with Budesonide 1mg orodispersible tablets (BOT) was safe and highly effective for achieving:



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:



Gastroenterology

Candidose : 18%

Pas de passage systémique

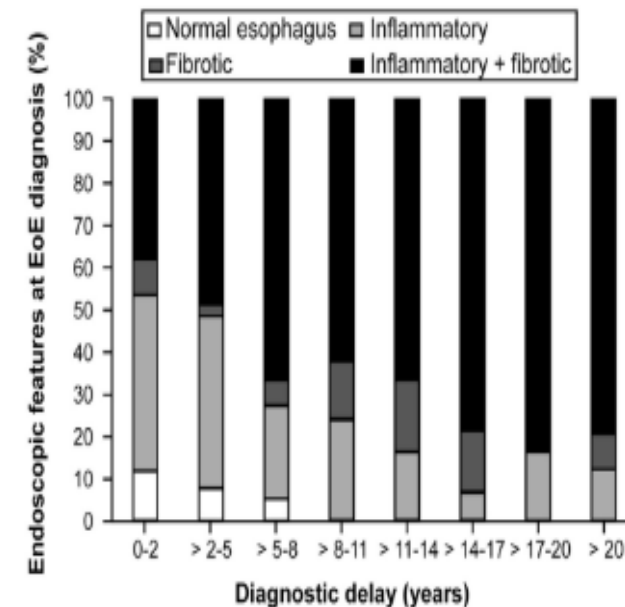
Pas d'effet indésirable grave

Le traitement d'entretien: une nouveauté!

- Pourquoi ?
- Rechute chez 75% des patients à arrêt du traitement (IPP, corticoïdes...)

Prévenir survenue de la fibrose?

- ✓ Etude suisse rétrospective
- ✓ 200 patients avec EoE symptomatique
- ✓ Délai diagnostique médian 6 ans
- ✓ Prévalence des lésions fibreuses augmente avec délai diagnostique



Schoepfer et al, Gastroenterology 2013

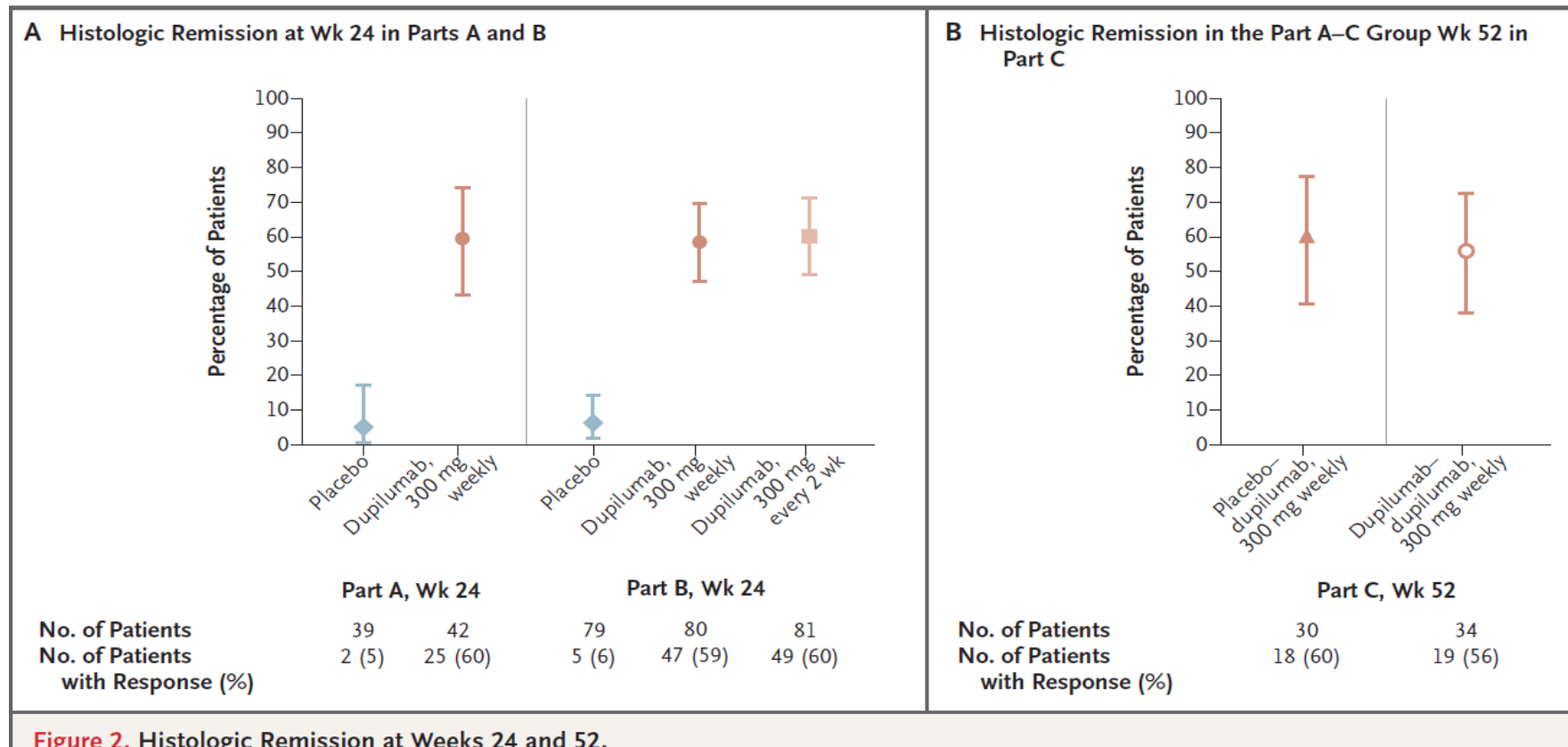
Dhar et al, Gut 2022

Traitements Immunologiques

- Essais de phase III
- Anti IL13 : cendakimab
- Anti siglec-8 : lirentelimab
- Sous unité alpha de l'IL5 : benralizumab
- Anti IL4 – IL 13 : Dupilumab
- Voie orale : modulateurs des S1PR, inhibiteurs de JAK

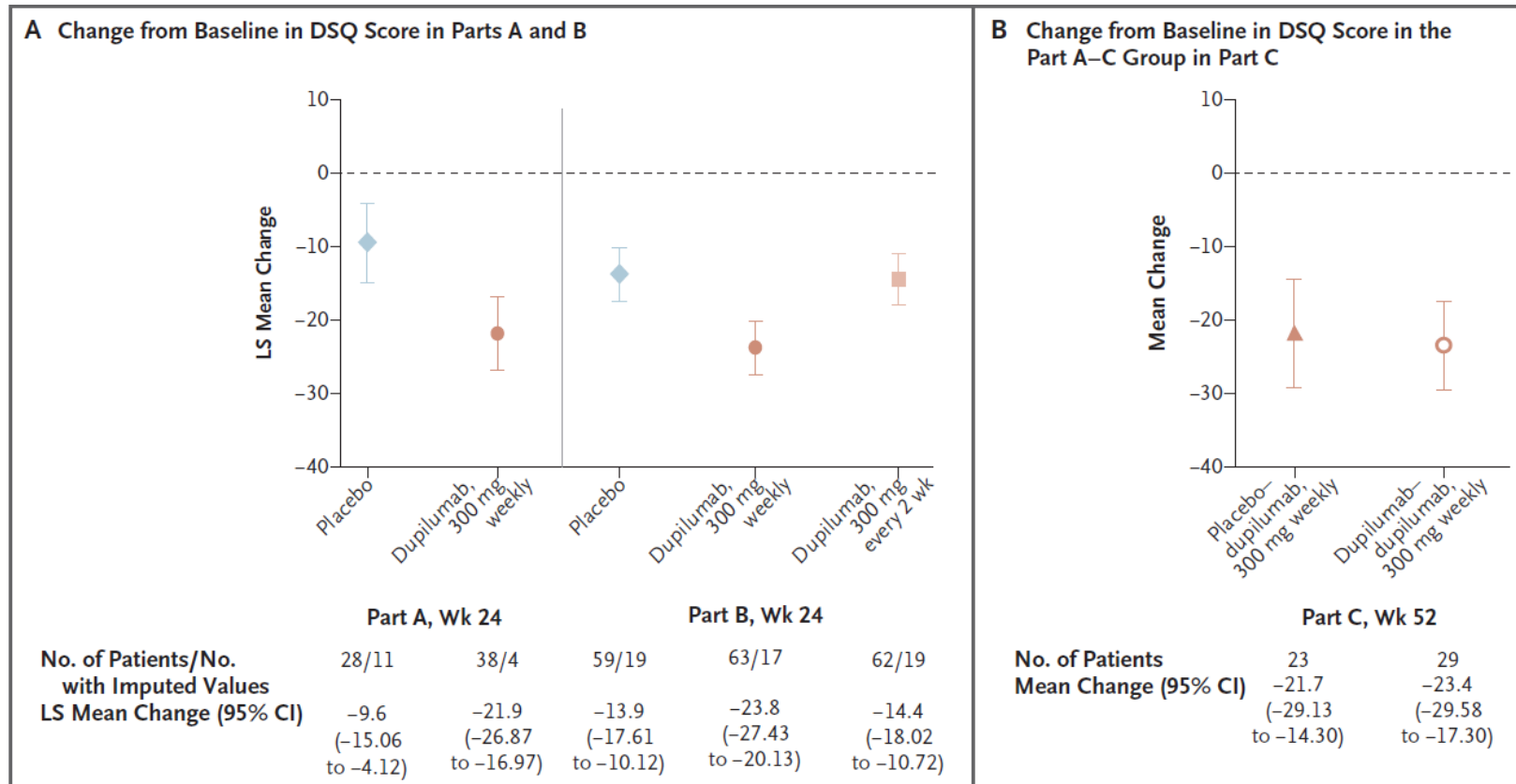
Dupilumab – phase 3

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



Dupilumab – phase 3

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



Dupilumab – phase 3

- 80 x 3 patients, EoE documentée, IPP autorisés
- Dupi 300 mg/semaine vs 300 mg/2 semaines vs placebo, suivi jusqu'à S52
- 60% de rémission histologique, maintenue à S52

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

Dysphagia symptom questionnaire ?

Question	Response options	Score
1. Since you woke up this morning, did you eat solid food? ^b	No	–
	Yes	–
2. Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat?	No	0
	Yes	2
3. For the most difficult time you had swallowing food today (during the past 24 hours), did you have to do anything to make the food go down or to get relief?	No, it got better or cleared up on its own	0
	Yes, I had to drink liquid to get relief	1
	Yes, I had to cough and/or gag to get relief	2
	Yes, I had to vomit to get relief	3
	Yes, I had to seek medical attention to get relief	4
4. The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours? ^c	None, I had no pain	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	3
	Very Severe	4

DSQ Dysphagia Symptom Questionnaire

^aThe scoring algorithm was constructed from responses to questions 2 and 3, to ensure that the final DSQ score was driven by the frequency and severity of dysphagia

^bResponses to question 1 were unscored

^cResponses to question 4 were not included as part of the psychometric analysis; question 4 is a standalone item on the DSQ

$$DSQ\ score = \frac{(\text{sum of points from questions 2 and 3 from daily DSQ diary}) \times 14\ days}{\text{number of diary days reported with non-missing data}}$$

Un interrogatoire difficile

TABLE I. Eosinophilic Esophagitis Severity Index

To be assessed at initial diagnosis and then at each visit (with the recall being only between visits). The severity of EoE depends on an accurate diagnosis which includes an isolated esophageal eosinophilia with ≥ 15 eos/hpf and with other etiologies excluded. Select the box the patient fits for each row, and then calculate the number of points. For boxes with more than one element, each selected feature gets points.

Total Score: <1: Inactive EoE; 1-6: Mild Active EoE; 7-14: Moderate Active EoE; ≥ 15 : Severe Active EoE

Points per feature	1 point	2 points	4 points	15 points
Symptoms and complications^a				
Symptoms	Weekly	Daily	Multiple times per day or disrupting social functioning	—
Complications	—	Food impaction with ER visit or endoscopy (patient ≥ 18 years)	● Food impaction with ER visit or endoscopy (patient <18 years) ● Hospitalization due to EoE	● Esophageal perforation ● Malnutrition with body mass <5th percentile or decreased growth trajectory ● Persistent inflammation requiring elemental formula, or systemic corticosteroid, or immunomodulatory^b treatments
Inflammatory features				
Endoscopy (edema, furrows, and/or exudates)	Localized	Diffuse	—	—
Histology ^c	15-60 eos/hpf	>60 eos/hpf	—	—
Fibrotic features				
Endoscopy (rings, strictures)	Present, but endoscope passes easily	Present, but requires dilation or a snug fit when passing a standard endoscope ^d	—	Cannot pass standard upper endoscope; repeated dilations (in an adult ≥ 18 years); or any dilation (in a child <18 years)
Histology	—	BZH or LPF (or DEC/SEA if no LP)	—	—

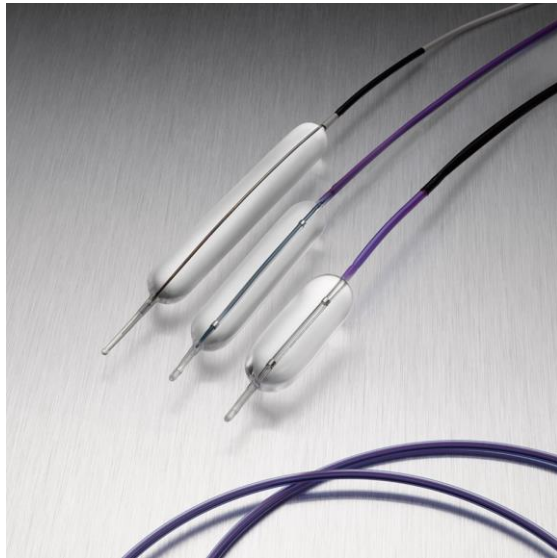
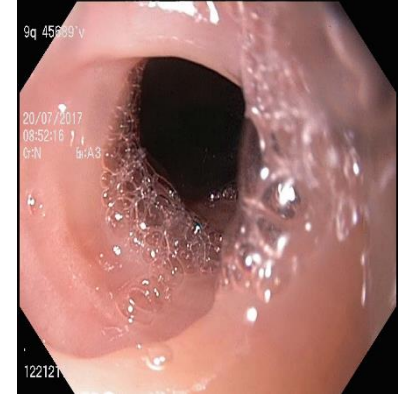
Durée des repas ?

Nombre de mouvements masticatoires ?

Nécessité de boire en mangeant ?

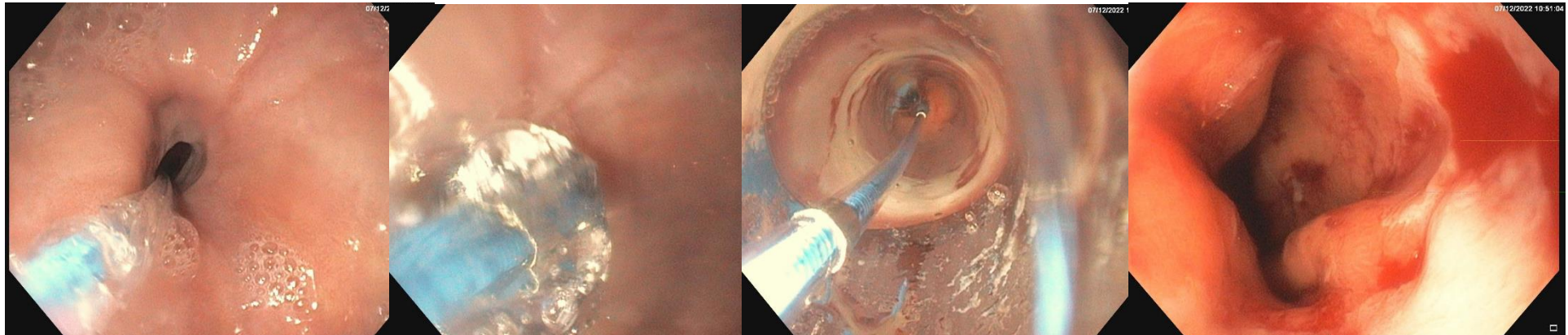
Traitement endoscopique

- Dilatations endoscopiques



Traitement endoscopique

- Echec du traitement médical
- Dilatation progressive des sténoses
- Jusqu'à 16-18 mm
- En 2 à 3 séances
- Sous anesthésie, en ambulatoire
- Risque de perforation (0,4%)
- Parfois à répéter dans le temps



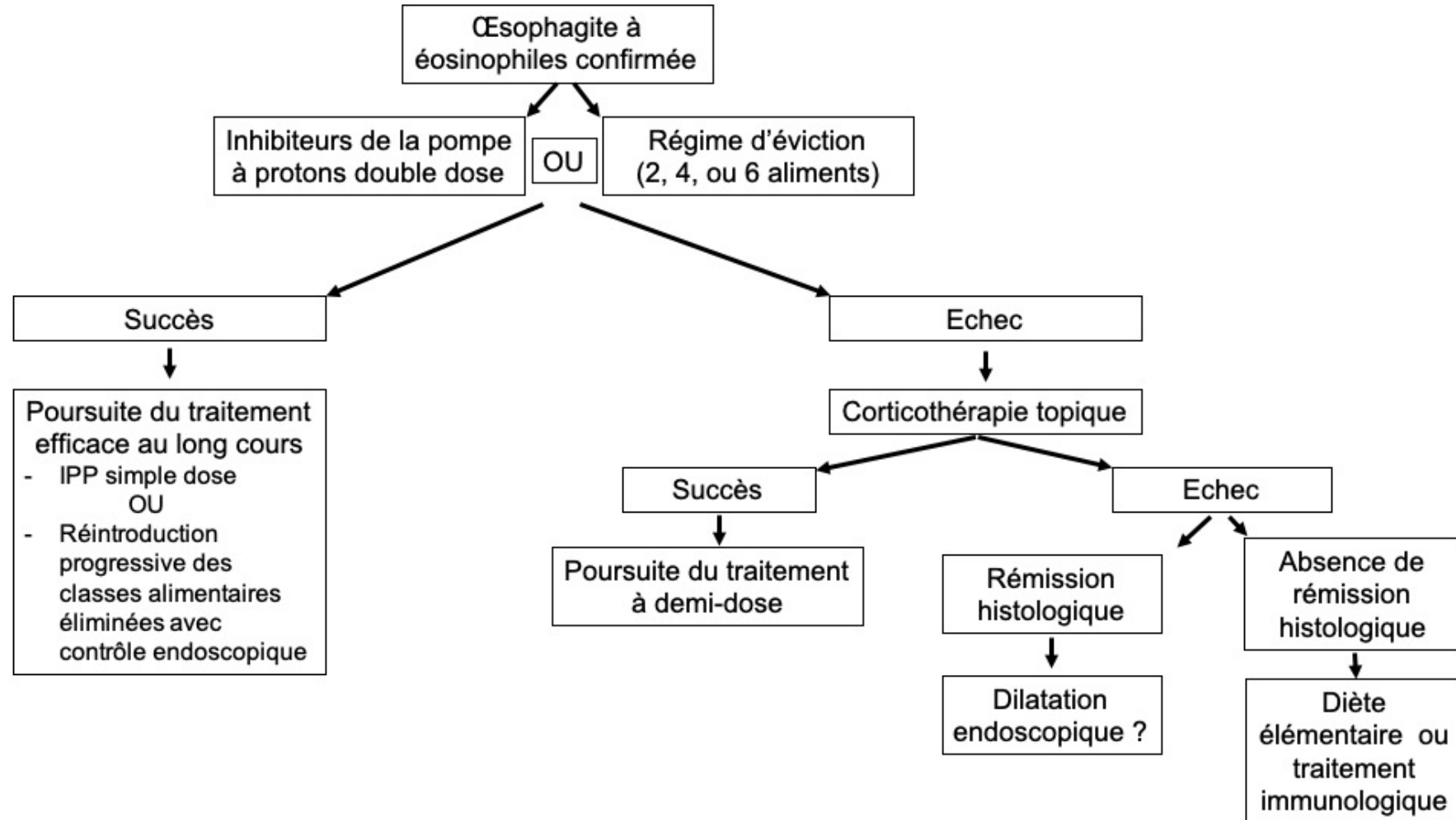
Traitement endoscopique

- Traitement médical + endoscopique
- Efficacité = 65-89%, meilleure si
 - rémission histologique
 - Sténose peu serrée initialement
- Moyenne de 4 dilatations sur deux ans

Séquence de la prise en charge

- Symptômes obstructifs
- Endoscopie + biopsies étagées (n=6) après arrêt des IPP
- Traitement
- Réévaluation clinique, endoscopique et histologique à M3
- Réévaluation clinique, endoscopique et histologique en cas de nouveaux symptômes
- Réévaluation clinique, endoscopique et histologique à M12 ?
- Suivi à long terme = ?

Séquence thérapeutique



Conclusions

- Connaitre les signes endoscopiques de l'OeE, pour les reconnaître
- Biopsies étagées au diagnostic et à chaque modification thérapeutique +++
- Traitement de 1^{ère} intention: IPP, corticoïdes topiques, régime d'éviction
- Traitement endoscopique associé au traitement médical en cas de sténoses
- Intérêt probable d'un traitement d'entretien dans l' OeE