



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Recours aux biothérapies dans l'œsophagite à éosinophiles :
étude pédiatrique observationnelle française
(EOSINO BIO)**

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre à 18 heures
au Pôle Formation

par **Juliette SOUDANT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Asseseurs :

Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Léa TRAN

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

1. LISTE DES ABREVIATIONS	5
2. RESUME	7
3. INTRODUCTION	9
A. DEFINITION	9
B. EPIDEMIOLOGIE.....	9
C. DIAGNOSTIC	9
D. PATHOGENESE	12
<i>i. Environnement</i>	12
<i>ii. Génétique</i>	13
<i>iii. Système immunitaire</i>	13
1. IL-5 et éosinophiles.....	14
2. IL-4 et IL-13	14
3. Mastocytes	15
4. Immunoglobulines.....	15
E. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS.....	16
<i>i. Inhibiteurs de la pompe à protons</i>	16
<i>ii. Corticostéroïdes</i>	17
<i>iii. Régimes d'éviction alimentaire</i>	18
F. PROBLEMATIQUES THERAPEUTIQUES.....	19
G. NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES : LES BIOTHERAPIES	20
<i>i. Anti IL-5</i>	21
<i>ii. Anti IgE</i>	21
<i>iii. Anti IL-4 et IL-13</i>	22
<i>iv. Autres biothérapies</i>	23
H. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	23
4. MATERIEL & METHODES	24
A. DESCRIPTIF DE L'ETUDE	24
<i>i. Design et objectifs</i>	24
<i>ii. Population étudiée</i>	24
B. ASPECTS MEDICO-LEGAUX	25
C. MESURE DES VARIABLES	25
<i>i. Recueil de données</i>	25
<i>ii. Définition des variables</i>	25
D. ANALYSES STATISTIQUES.....	26
5. RESULTATS	28
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION	28
<i>i. Flowchart</i>	28
<i>ii. Caractéristiques générales</i>	29
1. Au diagnostic	29
2. A l'initiation d'une biothérapie	33
B. ANALYSE EN SOUS-GROUPE :	35
<i>i. OMALIZUMAB</i>	35
1. Modalités de prescription du traitement	35
2. Réévaluation endoscopique	35

3.	Réévaluation clinique	35
4.	Tolérance	36
ii.	<i>MEPOLIZUMAB</i>	36
1.	Modalités de prescription du traitement	36
2.	Réévaluation endoscopique	36
3.	Réévaluation clinique	37
4.	Tolérance et devenir du traitement	38
iii.	<i>DUPILUMAB</i>	39
1.	Modalités de prescription du traitement	39
2.	Réévaluation clinique	39
3.	Réévaluation endoscopique	40
4.	Tolérance et devenir du traitement	42
C.	COMPARAISON DE LA COHORTE AUX REGISTRES EUROPEENS REGROUPANT DES ENFANTS ATTEINTS D'EoE TRAITES PAR TRAITEMENTS CONVENTIONNELS	43
6.	DISCUSSION	45
A.	PRINCIPAUX RESULTATS	45
B.	COMPARAISON AUX PATIENTS DES REGISTRES EUROPEENS (PEER, EoE CONNECT) NAÏFS DE BIOTHERAPIES	46
C.	EFFICACITE DU DUPILUMAB.....	47
D.	POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE.....	49
7.	CONCLUSION	51
8.	BIBLIOGRAPHIE.....	52
9.	ANNEXES	60
A.	ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DE DONNEES - EOSINO BIO	60
B.	ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION AUX PARENTS	70
C.	ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION AUX ENFANTS	73
D.	ANNEXE 4 : SCORE EREFS.....	75
E.	ANNEXE 5 : ARTICLE	76

1. LISTE DES ABREVIATIONS

- **AMM** : autorisation de mise sur le marché
- **CAPN14** : calpain-14
- **CSI** : corticostéroïdes inhalés
- **DG1** : desmoglein 1
- **ECP** : eosinophil cationic protein
- **EDN** : eosinophil derived neurotoxin
- **EoE** : œsophagite à éosinophiles
- **EOGD** : endoscopie œsogastroduodénale
- **EPX** : eosinophil protein X
- **EREFS** : score de référence endoscopique de l'EoE (Edeme, Ring, Exudate, Furrow, Stricture)
- **FDA** : Food and Drug Association
- **FLG** : filaggrine
- **GEE** : gastro-entérite à éosinophiles
- **G.F.H.G.N.P.** : Groupe Francophone de Gastroentérologie-Hépatologie et Nutrition pédiatriques
- **GWAS** : genome-wide association study
- **HPF** : high power field
- **IC** : intervalle de confiance
- **Ig** : Immunoglobulines
- **IL** : interleukine
- **IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons
- **IQR** : intervalle interquartile
- **MBP** : major basic protein

- **ORa** : odds ratio ajusté
- **PEESS** : Pediatric EoE Symptom Score
- **PNE** : polynucléaires éosinophiles
- **RR** : risque relatif
- **sIgG4** : Serum food-specific Immunoglobulin G4
- **TSLP** : thymic stromal lymphopietin

2. RESUME

Recours aux biothérapies dans l'œsophagite à éosinophiles : étude pédiatrique observationnelle française (EOSINOBIQ).

Contexte : Actuellement, aucune biothérapie n'a d'AMM en France dans l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique. Pour les patients réfractaires aux traitements conventionnels de première ligne, l'utilisation compassionnelle des anticorps monoclonaux dans l'EoE augmente considérablement mais leur expérience reste limitée.

Méthode : Nous avons mené une étude multicentrique au sein du G.F.H.G.N.P. incluant des patients âgés de moins de 18 ans avec un diagnostic d'EoE et traités par biothérapie entre janvier 2015 et décembre 2023. L'objectif principal était de caractériser la population ainsi que les indications de prescription des biothérapies dans l'EoE. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs effets sur les symptômes cliniques, les résultats endoscopiques et histologiques, la tolérance des patients et de comparer notre population avec des enfants de deux registres européens traités par des traitements conventionnels.

Résultats : Trente-six patients ont reçu trente-sept biothérapies (OMALIZUMAB, n=1, MEPOLIZUMAB, n=6 et DUPILUMAB, n=30). Au moment du diagnostic, l'âge moyen était de 7,4 ans (\pm 4,4) et la plupart des patients avait au moins une comorbidité atopique (91,7%, n=33). L'échec des traitements de première intention était la principale raison de l'instauration d'une biothérapie (75,7%, n=28), prescrite dans le cadre d'un usage compassionnel (54,1% n=20). Le DUPILUMAB montrait une amélioration significative des symptômes cliniques (48%, p = 0,0009) et histologiques

(82,6%, $p < 0,0001$). Par rapport aux enfants non traités par biothérapies, les patients de notre cohorte présentaient plus d'asthme ($p < 0,0001$), d'allergies alimentaires ($p < 0,0001$) et de dermatite atopique ($p < 0,01$). Les patients sous biothérapies présentaient plus souvent une sténose de l'œsophage au moment du diagnostic ($p = 0,0002$) avec plus de symptômes digestifs (blocages alimentaires ($p < 0,01$), douleurs abdominales ($p < 0,01$), régurgitations ($p < 0,0001$), vomissements ($p < 0,0001$), retard de croissance ($p < 0,001$)). Les enfants semblaient également plus jeunes au diagnostic d'EoE. Pour la plupart des patients, les biothérapies étaient toutes bien tolérées entre 6 et 12 mois après le début du traitement. On déclarait un cas de blépharite sous DUPILUMAB.

Conclusion : Le DUPILUMAB est la biothérapie la plus fréquemment prescrite et a montré son efficacité en termes de rémission clinique et histologique dans l'EoE pédiatrique.

Mots clés : œsophagite à éosinophiles, pédiatrie, biothérapie, DUPILUMAB.

3. INTRODUCTION

a. Définition

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie inflammatoire chronique de l'œsophage caractérisée par une perturbation de la fonction œsophagienne et une imprégnation épithéliale à polynucléaires éosinophiles (PNE). Elle constitue aujourd'hui la cause la plus fréquente d'œsophagite chronique après l'œsophagite peptique et représente la principale cause de dysphagie chez les enfants et jeunes adultes (1).

b. Epidémiologie

L'EoE est une maladie rare mais émergente (2). Les premiers cas d'EoE sont apparus à la fin des années 1970 et l'EoE a été décrite chez l'adulte comme une entité clinicopathologique distincte au début des années 1990 (3,4). A l'échelle mondiale, l'incidence varie entre 1,3 à 12,8 cas pour 100 000. (2) En France, la prévalence de l'EoE en population pédiatrique reste moindre que chez l'adulte avec 34,4 enfants atteints pour 100 000 contre 42 adultes pour 100 000. Son incidence est également légèrement inférieure à la population adulte avec une moyenne de 6,6 nouveaux cas par an pour 100 000 enfants contre 7,7 pour 100 000 adultes (5). On retrouve également une prédominance de l'EoE dans la population caucasienne. Le sex-ratio est en défaveur des garçons avec un odds ratio à 2 (6).

c. Diagnostic

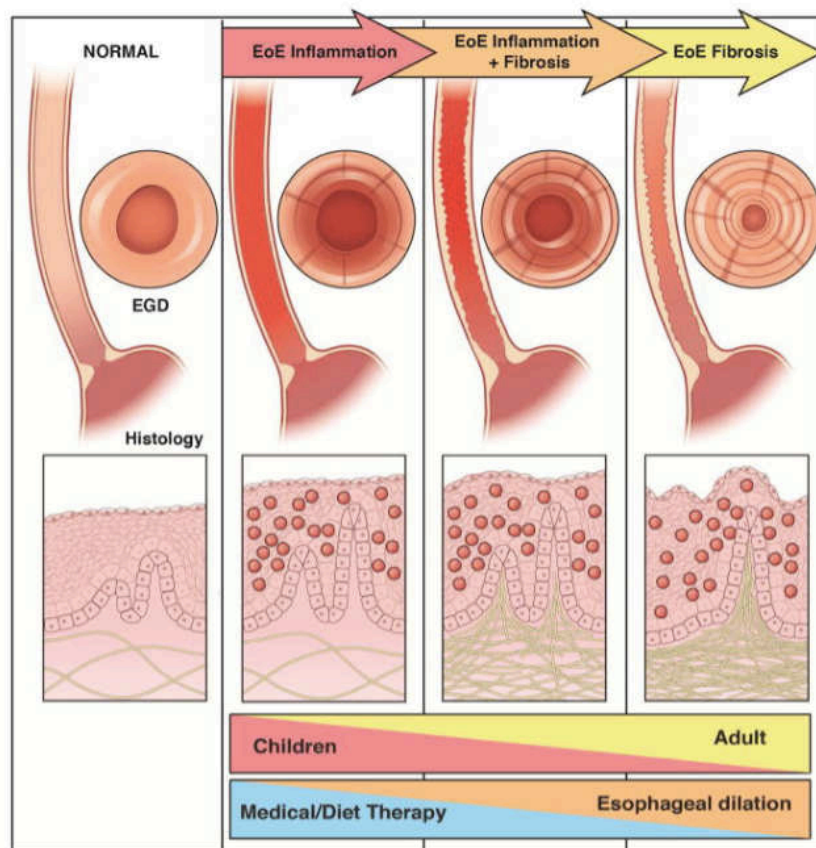
D'après la conférence de consensus internationale AGREE en 2018, le diagnostic d'EoE repose sur l'association de signes cliniques de dysmotricité œsophagienne et une histologie retrouvant une inflammation à prédominance éosinophilique avec ≥ 15 PNE / HPF (champ au fort grossissement x400) sur au moins une biopsie

œsophagienne. Les autres causes systémiques et locales d'imprégnation œsophagienne à PNE doivent avoir été exclues (7). Parmi celles-ci on retrouve le reflux gastro-œsophagien, la gastroentérite à éosinophiles (GEE), l'achalasia, le syndrome hyper-éosinophilique, les maladies du tissu conjonctif, la maladie de Crohn, les infections (fongiques, virales ou parasitaires), l'hypersensibilité médicamenteuse, la maladie du greffon contre l'hôte et certains syndromes génétiques (syndrome de Marfan de type II, syndrome hyper-IgE...).

Le diagnostic d'EoE doit être systématiquement confirmé par une endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) haute avec au moins six biopsies étagées de l'œsophage, avec minimum 2 biopsies par étage (supérieur, moyen et inférieur). La réalisation de biopsies gastriques et duodénales est également conseillée afin de ne pas méconnaître une atteinte digestive plus étendue. Le score EREFS (Annexe n°4), établi depuis 2013, permet une évaluation macroscopique de l'activité et de la sévérité de la maladie en se basant sur la présence ou non d'œdème, anneaux concentriques, exsudats blanchâtres, stries longitudinales et sténose œsophagienne (8,9).

Les formes pédiatriques présentent un phénotype inflammatoire plus fréquent avec un nombre d'éosinophiles dans les biopsies œsophagiennes et des score EREFS plus élevés (Figure 1) (2). L'histoire naturelle de l'EoE débutant dans l'enfance évolue vers une forme sténosante plus fréquente à l'âge adulte, impliquant des prises en charge thérapeutiques différentes selon l'âge (10).

Figure 1 : Progression de l'EoE de la forme inflammatoire vers la forme fibrosante (2)

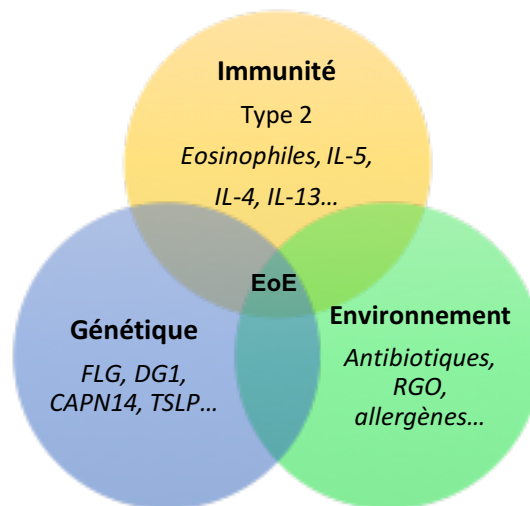


Les symptômes de l'EoE varient selon l'âge du patient. En effet, une cohorte européenne récente, portant sur 1044 adultes et 254 enfants, mettait en évidence que les vomissements, douleurs thoraciques et abdominales, difficultés alimentaires et retard de croissance étaient significativement plus fréquents chez les enfants ; tandis que la dysphagie, les blocages alimentaires et les brûlures gastriques prédominaient chez les adultes (7,10).

d. Pathogénèse

L'EoE est une pathologie d'origine multifactorielle impliquant une interaction entre des facteurs environnementaux, génétiques et le système immunitaire (Figure 2).

Figure 2 : Pathogénèse de l'EoE



i. Environnement

Une étude cas-témoins de la cohorte TWINS menée chez des jumeaux a révélé un rôle puissant de l'environnement dans l'apparition de la maladie par rapport à l'héritabilité génétique (11). Parmi les principaux facteurs de risques, on retrouve une augmentation significative d'EoE en cas de fièvre maternelle pendant la grossesse (ORa 3,18), travail prématuré (ORa 2,18), plusieurs prescriptions d'antibiotiques en particulier au cours du troisième trimestre de la grossesse ou dans les 6 premiers mois de vie (ORa 2,1) et une exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons dans les premières années de vie (ORa 15,9) (12). L'immunothérapie orale pourrait également induire une EoE dans 2,7% des cas (13). Ces facteurs environnementaux sembleraient participer à la pathogénèse de l'EoE en favorisant le développement d'une dysbiose microbienne œsophagienne (14,15).

Certaines comorbidités telles que le reflux gastro-œsophagien ou l'exposition à certains allergènes alimentaires augmentent le risque d'EoE en altérant l'intégrité de la barrière épithéliale œsophagienne par les processus inflammatoires induits. Le rôle des pneumallergènes dans le développement d'une EoE est discuté, ceux-ci pouvant jouer plutôt un rôle aggravant saisonnier via une réaction croisée pollen-allergène alimentaire (16,17).

ii. Génétique

Le risque d'atteinte d'EoE est augmenté de 10 à 64 en cas d'atteinte au 1^{er} degré, en fonction du lien familial et du sexe (risque accru si atteinte d'un frère (RR 64,0 ; $p=0,04$), ou d'un père (RR 42,9 ; $p=0,004$) (11).

Plusieurs études, notamment l'identification de gènes candidats et les études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié différents gènes susceptibles de contribuer au développement de l'EoE soit par l'altération de la barrière épithéliale (*FLG*, *DG1*, *CAPN14*), soit en induisant une réponse immunitaire de type 2 (*TSLP*, *STAT6*) (18,19).

iii. Système immunitaire

Actuellement, il est communément admis que l'EoE s'intègre dans la famille des maladies inflammatoires de type 2 avec une réponse inflammatoire à certains allergènes alimentaires (20). Ces facteurs environnementaux interagissent avec l'épithélium œsophagien et déclenchent la production de cytokines de type 2, appelées alarmines, telles que l'IL-33, l'IL-25 et la TSLP. Ces cytokines activent ensuite les cellules présentatrices d'antigène qui présentent les antigènes aux lymphocytes CD4+ de type 2. Ceux-ci sont alors responsables de la sécrétion des interleukines 4, 5, 6, 10 et 13 (21).

1. IL-5 et éosinophiles

Le développement, la maturation et la survie des éosinophiles sont largement régulés par l'IL-5. Les éosinophiles sont des cellules leucocytaires pléiotropes caractérisées par un noyau bilobé et la présence de granules cytoplasmiques notamment la peroxydase de l'éosinophile (EPX), la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique des éosinophiles (ECP) et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN). Une analyse en microscopie électronique d'échantillons de biopsies œsophagiennes a montré des signes de dégranulation des éosinophiles avec ainsi une augmentation du taux d'EPX, de MBP et d'EDN (22). Sur le plan histologique, cette réaction inflammatoire se traduit par un remodelage de la muqueuse œsophagienne avec une hyperplasie de la couche basale et un œdème intercellulaire (23).

2. IL-4 et IL-13

Les interleukines 4 et 13 jouent un rôle important dans la différenciation et le développement des cellules de l'inflammation de type 2. Elles sont principalement exprimées par les basophiles, les éosinophiles, les mastocytes, les lymphocytes T-NK et ILC2. L'IL-4 et l'IL-13 partagent un récepteur α commun et émettent des signaux via le transducteur de signal et activateur de transcription STAT-6, ce qui leur permet d'exercer des fonctions spécifiques dans différents types de cellules (24). L'IL-4 favorise le dysfonctionnement de l'intégrité de la muqueuse œsophagienne et augmente la prolifération épithéliale (25). L'IL-13 est une cytokine favorisant le recrutement des éosinophiles en induisant des chimiokines activatrices telles que l'éotaxine 3. Son action est similaire à celle de l'IL-4, puisque l'IL-13 participe également au remodelage œsophagien en activant la calpain-14 (CAPN14) responsable d'une altération de la perméabilité de l'épithélium œsophagien. Par ailleurs, son action synergique avec le TGF- β 1 peut activer les fibroblastes quiescents et les différencier en myofibroblastes impliqués dans la survenue de fibrose

œsophagienne. Enfin, sous le contrôle de l'IL-4 et 13, les lymphocytes B sont responsables d'une réponse humorale avec synthèse d'IgE spécifiques (26).

3. Mastocytes

Les mastocytes sont des effecteurs majeurs des maladies atopiques. Leur concentration et leur activation ont été démontrées dans la muqueuse œsophagienne de patients atteints d' EoE (27). Au-delà de leur rôle dans la réponse inflammatoire de type 2, les mastocytes libèrent des médiateurs spécifiques tels que la tryptase, le TGF- β 1, les leucotriènes, les prostaglandines et l'histamine qui contribuent à l'hypertrophie et à la dysmotilité des muscles lisses de l'œsophage (28).

4. Immunoglobulines

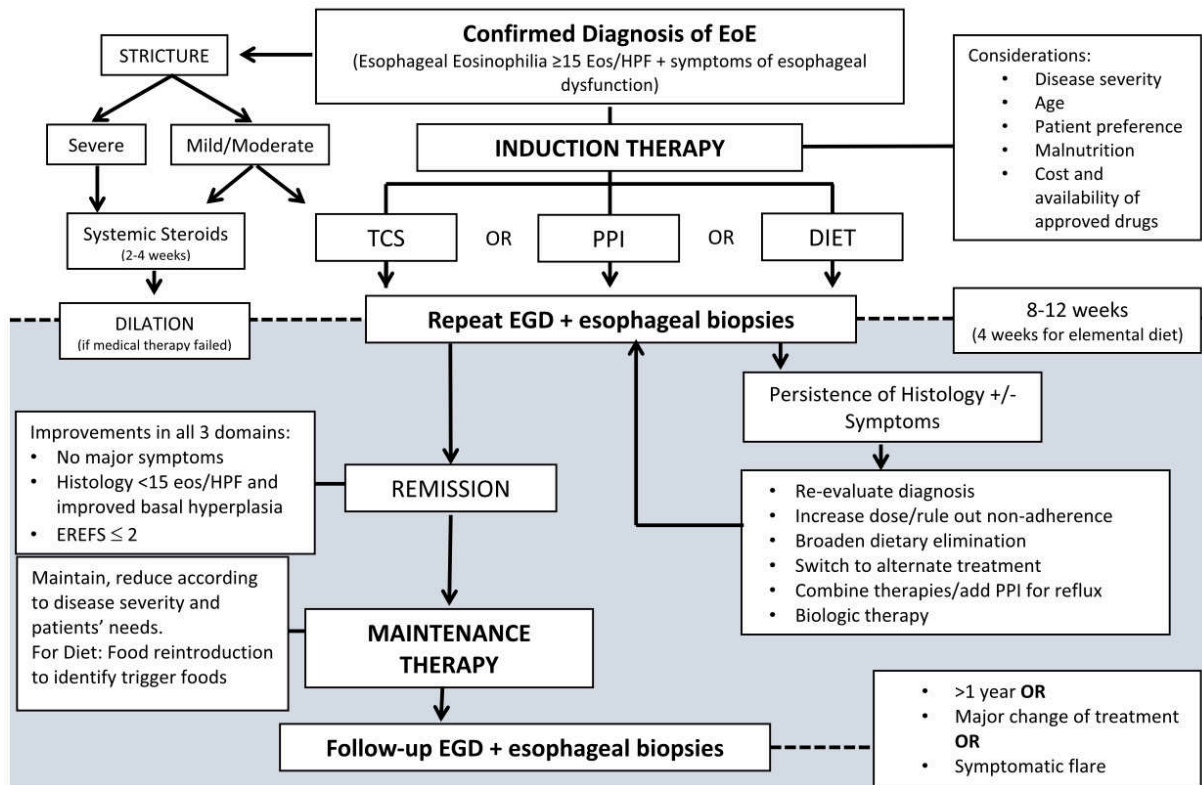
La synthèse d'immunoglobulines est favorisée par l'IL-6 et la TSLP. Les patients atteints d'EoE présentent souvent des IgE totales et spécifiques à l'alimentation ou à l'environnement élevées liées aux comorbidités allergiques (20). Cependant le rôle des IgE dans l'EoE a été remis en question suite à une étude prospective adulte ne montrant pas d'efficacité de l'OMALIZUMAB, un anticorps anti-IgE, sur les symptômes cliniques ou le nombre d'éosinophiles œsophagiens chez les patients atteints d'EoE (29). En revanche, on retrouvait une multiplication par 45 des IgG4 dans le tissu œsophagien ainsi que des taux sériques d'IgG4 chez ces patients EoE, comparés à des patients contrôles, ce qui suggère que l'EoE serait une maladie allergique associée aux IgG4 et non induite par les IgE.

Des travaux plus récents ont montré que les IgG4 se lient spécifiquement aux allergènes ou pneumallergènes (sIgG4) en formant des complexes immuns au sein de la muqueuse œsophagienne (30). La présence de ces complexes associée de façon significative avec une EoE active permet de suggérer ainsi le rôle des IgG4 dans l'activation des éosinophiles et la progression de la maladie (30).

e. Traitements conventionnels

Actuellement, aucun traitement ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant atteint d'EoE. Les traitements disponibles sont sélectionnés en fonction de leur efficacité, leur coût, leur facilité d'administration et les préférences du patient en accord avec le médecin (31). La dernière mise à jour des recommandations concernant la prise en charge de l'EoE pédiatrique date de juin 2024, par la Société Européenne de Gastroentérologie, d'Hépatologie et de Nutrition pédiatriques (ESPGHAN) (Figure 3) (32).

Figure 3 : Algorithme de prise en charge de l'EoE pédiatrique (32)



i. Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent utilisés en première ligne thérapeutique. En effet, depuis 2018, une réponse clinique et histologique significative à 8 semaines de traitement par IPP n'exclut plus le diagnostic d'EoE (7). Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, ils font

désormais partie intégrante du traitement de l'EoE en réduisant un facteur favorisant, le RGO, diminuant la perméabilité épithéliale (ainsi moins sensible aux facteurs environnementaux) et avec un effet anti-inflammatoire (anti-éotaxine 3). L'OMEPRAZOLE et l'ESOMEPRAZOLE ont une AMM après l'âge d'un an dans l'œsophagite érosive et le reflux gastro-œsophagien. En population pédiatrique, le traitement par IPP conduit à une réponse clinique dans 72,8% des cas et à une rémission histologique chez 45,6% des enfants (10). La dose recommandée chez l'enfant pour induire une rémission est de 2 mg/kg/jour en deux prises par jour (maximum 40 mg 2 fois par jour). Le maintien d'un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace pendant au moins un an est ensuite proposé aux patients ayant atteint une rémission histologique (33).

ii. Corticostéroïdes

Les corticoïdes topiques constituent un pilier du traitement de l'EoE. Ils sont également prescrits hors AMM. Dans la cohorte pédiatrique pEEr, ceux-ci sont associés à une rémission clinique et histologique chez respectivement 71% et 59% des enfants (34). On ne retrouve pas de différence significative entre le gel de BUDESONIDE et la FLUTICASONE déglutie (35). Selon les recommandations nationales (PNDS 2022), le BUDESONIDE est prescrit sous forme de préparation magistrale à 1 mg/j avant 10 ans et 2 mg/j après 10 ans, administré en 2 fois par jour, avec la possibilité de doubler les doses en cas d'inefficacité, avec une réévaluation entre 8 et 12 semaines plus tard. Le JORVEZA est parfois prescrit hors AMM chez l'enfant, correspondant à du BUDESONIDE sous forme de comprimés orodispersibles (seul traitement à avoir l'AMM chez l'adulte dans l'EoE). La FLUTICASONE déglutie peut être administrée à raison de 2 bouffées 2 à 4 fois par jour (125 µg/bouffée avant 10 ans, 250 µg/bouffée après 10ans). Concernant les corticoïdes systémiques, leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires bien connus lors de leur utilisation prolongée. Néanmoins,

une étude rétrospective portant sur 20 enfants présentant une sténose œsophagienne modérée à sévère a montré qu'une courte cure de stéroïdes systémiques (2 à 4 semaines, suivie d'une diminution rapide) a entraîné une amélioration des symptômes chez tous les patients et une résolution endoscopique complète de la sténose chez 95 % d'entre eux (36).

iii. Régimes d'éviction alimentaire

Les recommandations ESPGHAN 2024 concernant les régimes d'éviction alimentaire ont récemment évolué vers des régimes moins restrictifs (32).

Il est désormais recommandé de débiter par un régime d'éviction empirique avec des réévaluations après au moins 8 semaines. Ce régime consiste à supprimer les principaux allergènes alimentaires afin d'induire une rémission de l'EoE, suivie d'une réintroduction progressive des aliments avec des endoscopies répétées afin d'identifier les aliments déclencheurs. L'approche actuellement recommandée est de type « step-up » à savoir d'abord l'éviction d'une, puis deux, puis quatre et enfin six familles d'aliments en cas d'échec parmi le lait de vache et autres mammifères, les céréales contenant du gluten, l'œuf, les légumineuses, les fruits à coques et les crustacés. En pratique courante, il est fréquent de commencer par une éviction seule du lait. En effet, celui-ci est apparu comme l'élément déclencheur dans 52% des cas (37). En cas de non-efficacité, le régime d'éviction empirique pourra ensuite être étendu. Une rémission histologique est respectivement obtenue dans 72%, 64%, et 43% avec l'élimination des 6, 4 et 2 familles d'aliments (37–39).

Face à cette approche, bien que le régime élémentaire (nutrition par solution d'acides aminés exclusive) ait montré une efficacité dans 90,4% des cas d'EoE pédiatriques (40), il présente des inconvénients importants tels qu'un coût élevé, une appétence médiocre entraînant une mauvaise observance chez de nombreux patients, une réintroduction souvent longue des aliments ainsi que de nombreuses endoscopies. Ce

régime est également associé à davantage d'absentéisme scolaire (41). Par conséquent, la diète élémentaire est généralement réservée aux patients ne répondant pas au régime empirique étendu aux 6 familles d'allergènes ainsi qu'à certains jeunes enfants nécessitant une nutrition entérale par gastrostomie.

Les régimes d'éviction alimentaire basés sur la réalisation de tests allergologiques ne sont actuellement plus recommandés dans la prise en charge de l'EoE (32). En 2014, une méta-analyse regroupant 1317 patients européens (dont 1128 enfants) montrait une rémission histologique sous ce régime dans seulement 45,5% des cas avec une grande hétérogénéité des résultats selon les études (42).

f. Problématiques thérapeutiques

Actuellement, une fois la rémission clinique et histologique obtenue, la durée du traitement d'entretien recommandée est d'au moins un an. Gutiérrez-Junquera et al. rapportaient une rémission histologique de 91,6% après 2 ans de traitement par IPP (33). Néanmoins, concernant les corticoïdes topiques, on estime le taux de rechute histologique à 67% indépendamment de la posologie prescrite (43). Les patients pédiatriques sont également soumis aux effets secondaires liés à cette corticothérapie prolongée. Une revue systématique concluait à une tolérance très hétérogène selon les études. Ils suggéraient ainsi une vigilance accrue chez les patients nécessitant des stéroïdes simultanément par différentes voies (orale, topique, inhalée, nasale), dans le cadre des différentes comorbidités atopiques souvent associées à l'EoE (44).

Par ailleurs, l'observance des patients pour ces traitements est parfois compliquée, et ce, indépendamment des symptômes et de la qualité de vie (45). Le taux d'inobservance au traitement médicamenteux est estimé à 30% et au régime d'éviction alimentaire à 33% avec les adolescents qui sont plus à risque de mauvaise compliance au traitement que les jeunes enfants ($88,6 \pm 16,7$ % contre $76,2 \pm 24,5$ %, $p = 0,002$)

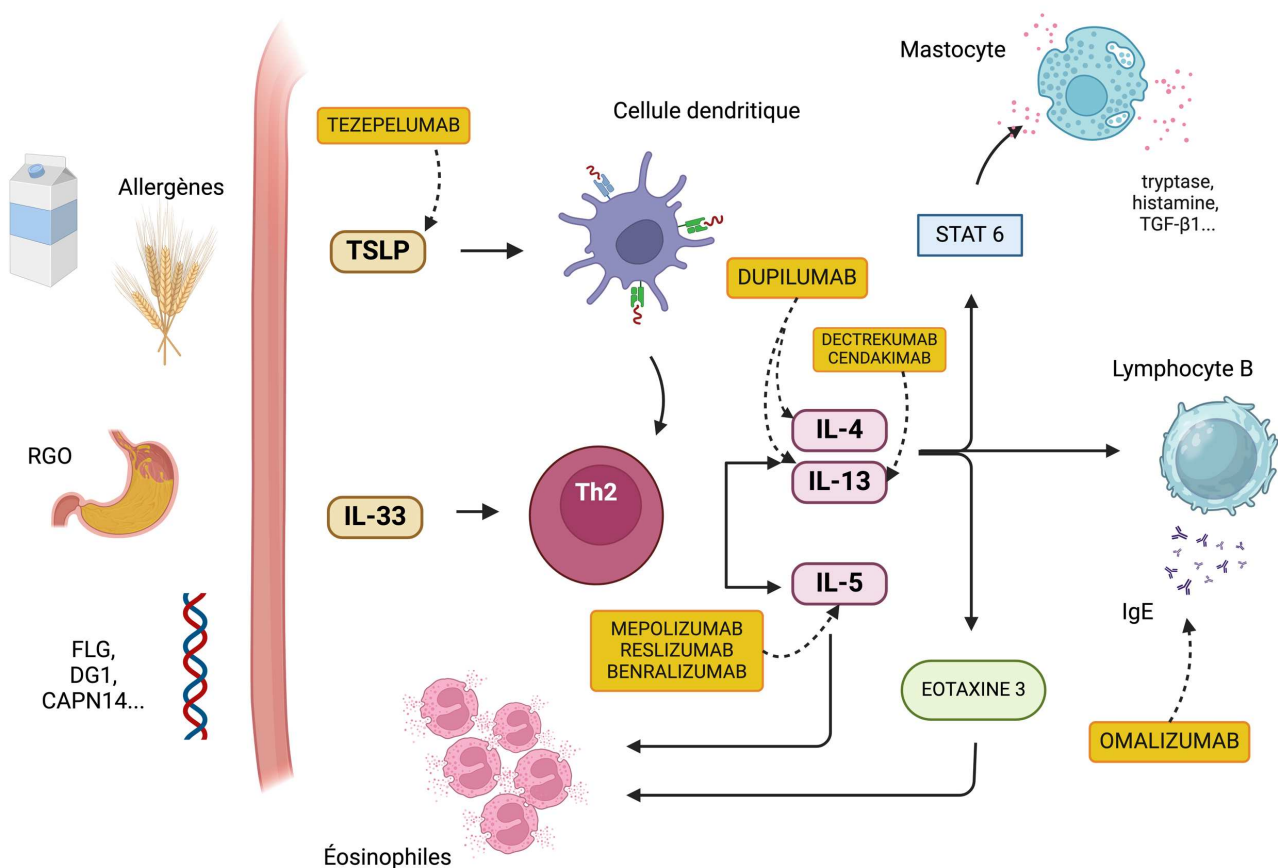
(46). Par ailleurs, ces patients présentent souvent plusieurs maladies liées à une inflammation de type 2. Il a été montré que la présence d'au moins deux comorbidités avaient un impact significativement plus important sur la qualité de vie que ceux n'en présentant qu'une seule (47).

Enfin, après un délai médian de diagnostic long (2,1 ans chez les enfants et 1,3 ans chez les adolescents de la cohorte européenne pEEr (34)), certains patients font face à l'échec de ces traitements de première ligne et peuvent alors recourir à des alternatives thérapeutiques novatrices.

g. Nouvelles cibles thérapeutiques : les biothérapies

Face à ces problématiques, de plus en plus d'auteurs se sont intéressés à étudier l'efficacité des anticorps monoclonaux dans l'EoE permettant de cibler spécifiquement les effecteurs inflammatoires impliqués dans sa pathogénèse.

Figure 4 : Physiopathologie de l'EoE et mécanismes d'action des principales biothérapies.



i. Anti IL-5

Le MEPOLIZUMAB et le RESLIZUMAB sont deux anticorps ciblant spécifiquement l'IL-5. Le BENRALIZUMAB cible indirectement l'IL-5 en se liant à son récepteur. Ces immunomodulateurs ont prouvés leur efficacité et sont indiqués dans le traitement de l'asthme sévère hyperéosinophilique à partir de 6 ans (48). Concernant l'EoE, les données d'efficacité concernant le MEPOLIZUMAB, le RESLIZUMAB et le BENRALIZUMAB sont contradictoires, ce qui a conduit à l'absence d'approbation de ces agents par la Food and Drug Administration (FDA) (49). En effet, plusieurs études ont montré que le MEPOLIZUMAB (50) et le RESLIZUMAB (51) réduisaient de façon significative l'éosinophilie œsophagienne chez les patients atteints d'EoE sans permettre néanmoins l'obtention d'une rémission histologique complète. Concernant le BENRALIZUMAB, un récent essai en double aveugle contre placebo, réalisé chez des patients de 12 à 65 ans, a montré son efficacité avec l'obtention d'une rémission histologique complète dans 87,4% des cas (52). Néanmoins, devant l'absence d'amélioration clinique suffisante avec ces trois molécules, leur indication n'est actuellement pas retenue dans le traitement de l'EoE.

ii. Anti IgE

L'OMALIZUMAB est un anticorps monoclonal humanisé se liant aux IgE, les empêchant alors de se fixer aux récepteurs de haute affinité. Ce traitement possède une AMM chez l'enfant de plus de 6 ans atteint d'asthme sévère allergique, chez l'enfant de plus de 12 ans atteint d'urticaire chronique idiopathique et chez l'adulte atteint de polypose naso-sinusienne sévère. Dans l'EoE, une étude ouverte portant sur des adolescents et de jeunes adultes n'a pas montré d'efficacité clinique et histologique après 3 mois de traitement (53). Chez l'adulte, il n'a également pas été montré de différence significative versus placebo après 4 mois de traitement (29). Pour

ces raisons, les dernières recommandations de l'ESPGHAN 2024 ne retiennent pas d'indication de l'OMALIZUMAB dans l'EoE (32).

iii. Anti IL-4 et IL-13

Le DUPILUMAB est un anticorps monoclonal entièrement humain qui bloque la signalisation des IL-4 et IL-13. En 2022, un essai de phase 3 mené par Dellon *et al.* chez des patients âgés de plus de 12 ans présentant une EoE réfractaire à un traitement par IPP d'au moins 8 semaines, mettait en évidence une amélioration clinique et histologique significatives sous DUPILUMAB (54). La même année, Spergel publiait une cohorte rétrospective regroupant 26 cas pédiatriques aux Etats-Unis suggérant l'efficacité du DUPILUMAB. En effet, on retrouvait dans 100% des cas une diminution d'au moins 50% du nombre d'éosinophiles aux biopsies œsophagiennes et dans 84,6% des cas une rémission histologique complète. Sur le plan clinique, on retrouvait une amélioration significative des symptômes évaluée par le score PEES (55). Plus récemment en 2024, un essai de phase 3 mené par Chehade *et al.* chez des enfants âgés de 1 à 11 ans réfractaires à 8 semaines d'IPP, montrait également une rémission histologique significative versus placebo à 16 semaines de traitement (56). Depuis 2022, ce traitement est approuvé aux Etats-Unis par la FDA dans l'EoE chez les patients âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 40Kg. Depuis 2024, son indication a été étendue aux enfants âgés de plus d'1 an et pesant au moins 15 Kg. En France, il possède uniquement l'AMM dans l'asthme sévère à partir de 6 ans et la dermatite atopique sévère à partir de 6 mois.

D'autres molécules ciblant spécifiquement l'IL-13 ont été étudiées. Le DECTREKUMAB (QAX576), un anticorps monoclonal intraveineux, a montré une diminution de 60% du nombre d'éosinophiles œsophagiens sans montrer d'efficacité clinique (57). Le CENDAKIMAB (RPC4046) a montré dans un essai de phase 2

randomisé contre placebo mené chez 99 adultes, l'obtention d'une rémission histologique complète dans 50% des cas associée à une amélioration significative de la gravité de la maladie évaluée par le clinicien. Une tendance à l'amélioration de la dysphagie par les patients était également retrouvée ($p= 0,07$) (58).

iv. Autres biothérapies

Le TEZEPELUMAB est un anticorps monoclonal humain se liant à la TSLP et empêchant son interaction avec son récepteur. Il s'est avéré efficace dans le traitement de l'asthme sévère pour lequel il a l'AMM chez l'enfant de plus de 12 ans (59). Le TEZEPELUMAB n'a actuellement pas été étudié chez les patients atteints d'EoE.

L'OC000459 est un antagoniste sélectif de la CRTH2 (récepteur de la prostaglandine exprimé par les cellules de l'inflammation de type 2). Un essai randomisé, en double-aveugle, contre placebo, mené chez 26 adultes souffrant d'EoE résistante ou dépendante aux corticostéroïdes, montrait une diminution des symptômes et de l'imprégnation à éosinophiles de l'œsophage sans permettre toutefois de rémission histologique (60).

h. Rationnel et objectifs de l'étude

Face à l'émergence des biothérapies, il nous semblait intéressant de décrire les cas pédiatriques d'œsophagite à éosinophiles réfractaires aux traitements de première ligne, traités par biothérapie par usage compassionnel ou pour une comorbidité associée. Nous nous sommes également intéressés aux effets de la biothérapie sur l'EoE ainsi que leur tolérance. Enfin, nous avons cherché à comparer notre population aux enfants atteints d'EoE non traités par biothérapies, à partir de deux registres européens.

4. MATERIEL & METHODES

a. Descriptif de l'étude

i. Design et objectifs

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique menée au sein du Groupe Francophone de Gastroentérologie-Hépatologie et Nutrition pédiatriques (G.F.H.G.N.P.).

L'objectif principal de l'étude était de caractériser la population pédiatrique atteinte d'EoE nécessitant une biothérapie ainsi que leurs indications de prescription dans l'EoE pédiatrique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les effets du traitement par biothérapie (clinique et endoscopique), la tolérance et de comparer les données démographiques de notre cohorte (genre, comorbidité, symptômes et endoscopie) aux patients pédiatriques naïfs de biothérapies, issus de deux cohortes européennes, pEEr et EoE Connect (10,34).

ii. Population étudiée

Tout patient âgé de moins de 18 ans, suivi pour une EoE au sein d'un centre participant appartenant au G.F.H.G.N.P. et ayant reçu une biothérapie entre 2015 et octobre 2023 était éligible à l'inclusion.

La définition de l'EoE retenue était celle recommandée par le PNDP de 2022 à savoir : l'association de signes cliniques de dysmotricité œsophagienne compatibles avec le diagnostic et une histologie retrouvant une inflammation à prédominance éosinophile avec ≥ 15 PNE / HPF sur au moins une biopsie œsophagienne. Les autres causes systémiques et locales d'imprégnation œsophagienne à PNE devaient avoir été exclues.

b. Aspects médico-légaux

Cette étude était autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés le 21/06/2023 (DEC23-100) et recevait un avis favorable du Comité d'Ethique du G.F.H.G.N.P. le 13/07/2023 (N°2023-50). Les patients et leurs parents étaient informés et libres de refuser la collecte des données.

c. Mesure des variables

i. Recueil de données

L'ensemble des données était recueilli par un médecin ou un attaché de recherche clinique formé au préalable, sur un questionnaire papier (Annexe n°1) ou en ligne via la plateforme sécurisée RedCap entre juillet 2023 et février 2024.

ii. Définition des variables

Les données anamnestiques des patients recueillies comportaient : le genre, l'âge, le poids et la taille au diagnostic ainsi que la présence de comorbidités atopiques (allergies alimentaires, dermatite atopique, asthme, rhinite allergique). Les symptômes cliniques compatibles avec le diagnostic ainsi que leur fréquence étaient relevés. L'ensemble des traitements prescrits depuis le diagnostic jusqu'à l'introduction de la biothérapie était renseigné avec leur durée et leur efficacité.

Concernant la réévaluation post-biothérapie, l'efficacité endoscopique était évaluée par :

- Une évaluation **macroscopique** par le score EREFS (Annexe n°4).
Une bonne réponse endoscopique est définie par un score ≤ 2 , une réponse partielle entre 3-4 et l'absence de réponse en cas de score ≥ 5 (9).
- Une évaluation **anatomopathologique** avec le nombre de PNE présents sur les biopsies œsophagiennes par étage (tiers supérieur, moyen et inférieur).

La rémission complète est définie par l'association de la disparition des symptômes cliniques, la normalisation des lésions endoscopiques (score EREFS < 2) (19) et par un infiltrat à éosinophiles < 5/HPF (61). La rémission partielle est définie par une diminution de l'infiltrat à éosinophiles entre 5 et 15/HPF. L'échec du traitement est défini par un infiltrat à éosinophiles \geq 15/HPF (61,62).

L'efficacité clinique était définie par l'absence de symptômes lors de la réévaluation 6 à 12 mois après le début de la biothérapie. Les symptômes cliniques ont été sélectionnés à partir du score de PEES. Ce score spécifique à l'EoE pédiatrique a été validé pour les enfants de 2 à 18 ans, permettant de mesurer la sévérité clinique des symptômes (63,64).

Enfin, la tolérance du traitement était évaluée par la déclaration d'effets secondaires et la nécessité d'arrêter ou non la biothérapie.

d. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne \pm écart-type en cas de distribution normale ou en médiane (intervalle interquartile, IQR) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les traitements et les symptômes au moment du diagnostic ont été comparés en fonction du groupe d'âge des patients (\leq 7 contre $>$ 7 ans) à l'aide du test du Chi-2 (ou du test exact de Fisher en cas de valeur attendue $<$ 5).

Des analyses statistiques étaient réalisées dans le groupe de patients traités par DUPILUMAB. Les observations endoscopiques et les symptômes ont été comparés entre l'initiation et la réévaluation à l'aide du test de McNemar et le nombre

d'éosinophiles a été comparé entre l'initiation et la réévaluation à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon.

Aucune comparaison statistique n'a été effectuée pour les variables catégorielles dont la fréquence était inférieure à 8. Les tests statistiques ont été effectués au niveau α bilatéral de 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Les comparaisons statistiques avec les registres européens ont été effectuées à l'aide du test du Chi-2 avec le logiciel GraphPad Prism 8.0 (San Diego, USA).

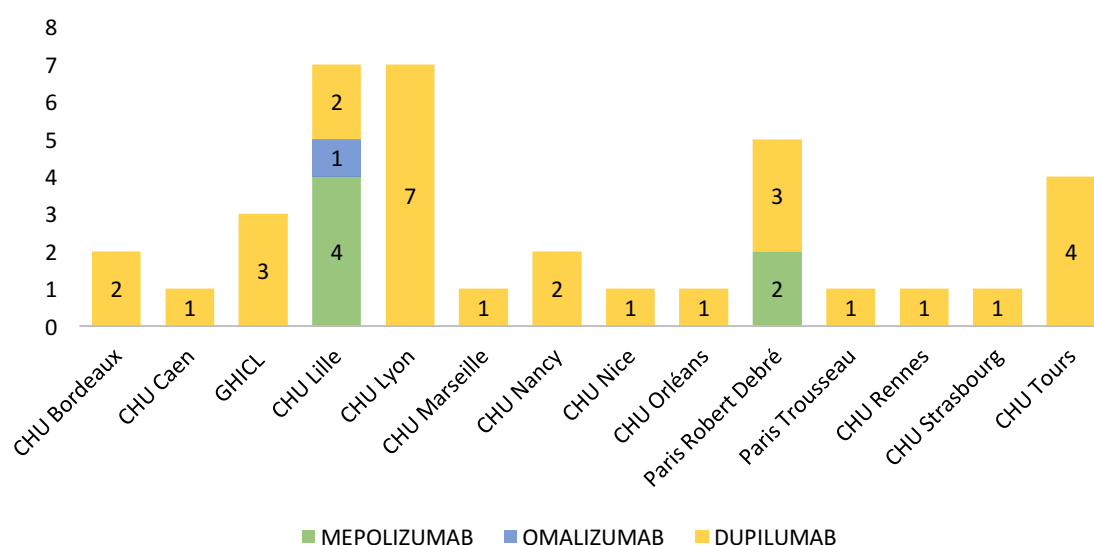
5. RESULTATS

a. Description de la population

i. Flowchart

Trente-huit patients suivis au sein de 14 centres du G.F.H.G.N.P. étaient éligibles à l'inclusion entre 19/07/2023 et le 28/02/2024 (Figure 5).

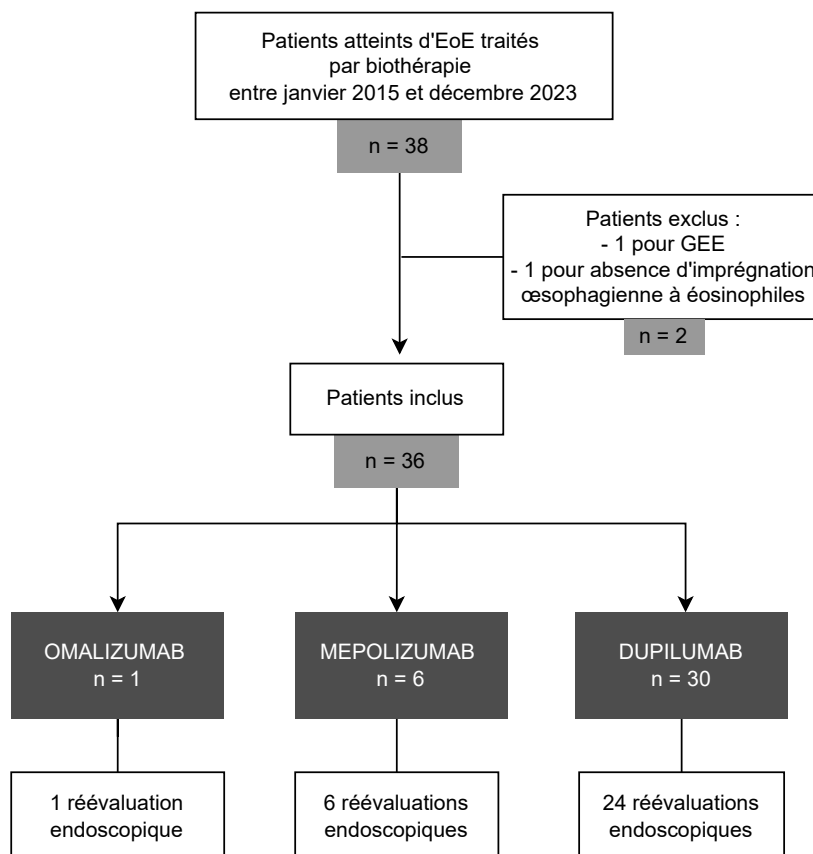
Figure 5 : Répartition des patients et des biothérapies prescrites en fonction des centres du G.F.H.G.N.P.



Parmi ces patients, 2 étaient exclus : le premier en raison d'une atteinte éosinophilique étendue à l'estomac et au duodénum (GEE), et le second en raison de biopsies œsophagiennes normales avant l'initiation de la biothérapie. Parmi les 36 patients inclus, un patient avait reçu deux biothérapies différentes (MEPOLIZUMAB puis DUPILUMAB). Les questionnaires de réévaluation des groupes MEPOLIZUMAB (n=6) et OMALIZUMAB (n=1) étaient complets. Dans le groupe DUPILUMAB (n=30), 5 patients n'avaient pas de réévaluation en raison d'un traitement débuté moins de 6 mois avant la fin de la période de recueil (n=4) ou arrêté avant 6 mois de traitement pour cause d'effet secondaire (n=1). Les données de réévaluation clinique, du score EREFS et des biopsies œsophagiennes étaient disponibles pour respectivement 32,

31 et 30 patients. Certaines données endoscopiques étaient manquantes principalement en raison de comptes-rendus anatomopathologiques ne précisant pas le décompte exact des éosinophiles au diagnostic ou lors de la réévaluation (Figure 6).

Figure 6 : Flowchart de l'étude.



ii. Caractéristiques générales

1. Au diagnostic

Les caractéristiques générales des patients au diagnostic d'EoE sont résumées dans la Table 1. Les patients inclus étaient âgés de 1 à 14 ans. Au moment du diagnostic, l'âge moyen était de 7,4 ans (± 4.4), avec une majorité de patients de sexe masculin (75,0 %, n=27). La majorité des patients présentaient des comorbidités atopiques

telles que qu'un asthme (72,2 %, n = 26), une allergie alimentaire (63,9 %, n = 23), une dermatite atopique (47,2 %, n = 17) et une rhinite allergique (38,9 %, n = 14). Cinq patients (13,9 %) présentaient quatre comorbidités atopiques, 11 patients (30,6 %) trois comorbidités atopiques et 10 patients (27,8 %) deux comorbidités atopiques (5,6 %). Seuls trois patients ne présentaient aucune comorbidité allergique (8,3 %).

Concernant les allergies alimentaires IgE-médiées, la répartition des allergènes rapportée est décrite dans la Figure 7. Les principaux allergènes étaient le poisson (15%, n=12), l'œuf (15%, n=12) et les légumineuses (pois, lentilles, soja) (10%, n=10).

Les principaux symptômes d'EoE au diagnostic étaient une dysphagie (84,0 %, n=21), des impactions alimentaires (82,7 %, n=24) et des difficultés alimentaires (72,0 %, n=18). Les vomissements étaient significativement plus fréquents chez les enfants âgés de moins de 7 ans ($p < 0,003$). On retrouvait également une tendance à une fréquence plus importante des régurgitations chez ces mêmes patients ($p = 0,087$).

Il n'y avait pas de différence significative selon l'âge concernant le pyrosis, la présence de douleurs abdominales ou la nécessité d'une chasse d'eau pendant les repas. En raison d'effectifs insuffisants, aucun test statistique n'était réalisé pour le reste des symptômes.

L'évaluation endoscopique au diagnostic retrouvait un score EREFS médian à 3,0 et les biopsies œsophagiennes révélaient un nombre médian d'éosinophiles/HPF à 23,3. La grande majorité des patients recevait des IPP (97,2 %, n = 35) pour une durée médiane de 33,1 mois, ainsi que du budésonide (97,2 %, n = 35) pour une durée médiane de 14,7 mois. Près de la moitié des patients suivait un régime d'élimination empirique (52,8%, n = 19) pour une durée médiane de 4,9 mois.

On ne retrouvait pas de différence significative de prescription de régime d'éviction empirique ou basé sur des tests allergologiques selon l'âge du patient. En raison d'effectifs insuffisants, aucun test statistique ne pouvait être réalisé pour la diète élémentaire.

Table 1 : Description de la population au diagnostic (N = 36)

Données démographiques	
Age au diagnostic d'EoE (années)	
• Moyenne \pm écart-type	7.4 (\pm 4.4)
• Médiane [Q1 ; Q3]	7.5 [3.0 ; 11.0]
Genre masculin (%)	27 (75.0)
Comorbidités	
Dermatite atopique	17 (47.2)
Allergie alimentaire	23 (63.9)
Asthme	26 (72.2)
Rhinite allergique	14 (38.9)
Urticaire chronique	1 (2.8)
Atrésie de l'œsophage	1 (2.8)
Symptômes au diagnostic	
Impaction alimentaire	24 (66.6)
Dysphagie	21 (58.3)
Difficultés alimentaires	18 (50.0)
Vomissements	17 (47.2)
Chasse d'eau pendant les repas	14 (38.9)
Régurgitations	12 (33.3)
Douleur abdominale	12 (33.3)
Retard de croissance staturopondéral	12 (33.3)
Toux chronique	12 (33.3)
Pyrosis	9 (25.0)
Nausée	5 (13.9)
Douleur thoracique	5 (13.9)
Résultats endoscopiques au diagnostic	
Nombre d'éosinophiles/HPF, médiane, [Q1 ; Q3]	
▪ Tiers proximal ¹	20 [13 ; 40]
▪ Tiers moyen ²	20 [15 ; 40]
▪ Tiers distal ³	25 [15 ; 40]
Médiane des éosinophiles aux 3 étages [Q1 ; Q3] ²	23.3 [17.7 ; 32.7]
Score EREFS médian [Q1 ; Q3] ⁴	3,0 [2,0 ; 4,0]
Œdème ⁴	14 (43.8)
Anneaux ⁴	11 (34.4)
Exsudats ³	21 (67.7)
Stries longitudinales ³	20 (64.5)
Sténose ⁵	9 (27.3)
Réalisation de biopsies gastriques,	31 (86.1)
Réalisation de biopsies duodénales,	26 (72.2)

Traitements de première ligne

Médicamenteux

IPP	35 (97.2)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	33.1 [6.0 ; 51.1]
▪ Raison de l'arrêt	
○ Échec	24 (92.3)
○ Rechute sous traitement	1 (3.8)
○ Non-compliance	1 (3.8)
Budésouide	35 (97.2)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	14.7 [5.2 ; 37.0]
▪ Raison de l'arrêt	
○ Échec	21 (70.0)
○ Rechute sous traitement	6 (20.0)
○ Non-compliance	1 (3.3)
○ Rémission prolongée	1 (3.3)
○ Effets secondaires	1 (3.3)
Fluticasone dégluti	5 (13.9)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	5.6 [2.0 ; 5.9]
▪ Raison de l'arrêt	
○ Échec	4 (100.0)
Prednisone	3 (8.3)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	2.0 [1.7 ; 7.0]
▪ Raison de l'arrêt	
○ Échec	2 (66.7)
○ Rémission prolongée	1 (33.3)

Régimes alimentaires

Diète élémentaire	6 (16.7)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	3.4 [0.6 ; 18.7]
▪ Raison d'arrêt	
○ Échec	2 (33,3)
○ Non-compliance	1 (16,7)
○ Rémission prolongée	1 (16,7)
○ Effets secondaires	2 (33,3)
Régime d'éviction empirique (2, 4 ou 6 familles d'aliments)	19 (52,8)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	4,9 [3,6 ; 10,9]
▪ Raison d'arrêt	
○ Échec	9 (81,8)
○ Non-compliance	2 (18,2)
Régime orienté par des tests allergologiques	8 (22,2)
▪ Durée médiane [Q1 ; Q3], en mois	13,5 [12,0 ; 53,2]
▪ Raison de l'arrêt	
○ Échec	2 (50,0)
○ Non-compliance	1 (25,0)
○ Rémission prolongée	1 (25,0)

Sauf mention contraire, les données sont exprimées en nombre de patients concernés (%)

Données manquantes :

¹ Calculé sur 30 patients

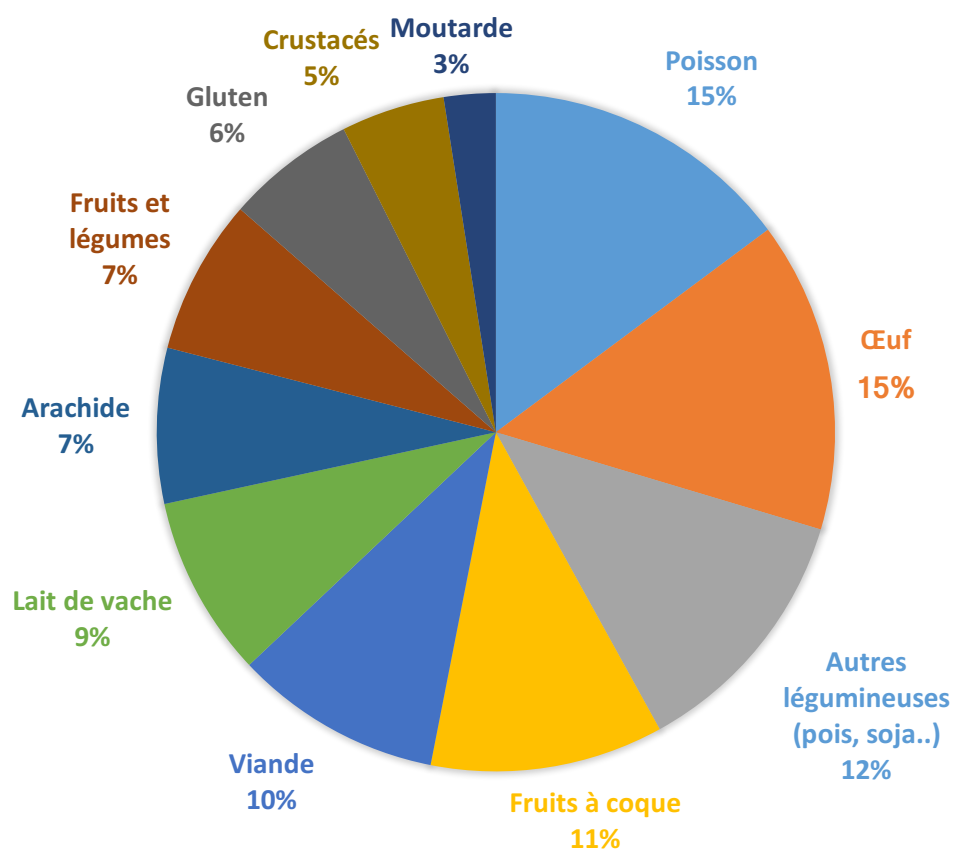
² Calculé sur 29 patients

³ Calculé sur 31 patients

⁴ Calculé sur 32 patients

⁵ Calculé sur 33 patients

Figure 7 : Répartition des allergènes alimentaires des patients de l'étude



2. A l'initiation d'une biothérapie

Les symptômes et résultats endoscopiques avant la mise en place d'une biothérapie ainsi que les indications de prescription sont précisées dans la Table 2. La principale raison de débiter une biothérapie était l'échec des traitements de première ligne (75,7 %, n=28), prescrite pour un usage compassionnel dans la majorité des cas (54,1% n=20).

Table 2 : Description de la population avant l'initiation d'une biothérapie (N = 37)

Symptômes avant le début de la biothérapie :	
Dysphagie	17 (45.9)
Impactions alimentaires	16 (43.2)
Pyrosis	15 (40.5)
Vomissements	12 (32.4)
Difficultés alimentaires	11 (29.7)
Chasse d'eau durant les repas	10 (27.0)
Retard de croissance staturopondéral	9 (24.3)
Douleur abdominale	8 (21.6)
Toux chronique	4 (10.8)
Nausée	3 (8.1)
Régurgitations	3 (8.1)
Douleur thoracique	2 (5.4)
Absence de symptôme	1 (2.7)
Résultats endoscopiques avant le début de la biothérapie :	
Nombre d'éosinophiles/HPF, médiane [Q1 ; Q3]	
▪ Tiers proximal ¹	21.5 [5 ; 40]
▪ Tiers moyen ²	38 [25 ; 47]
▪ Tiers distal ¹	37 [15 ; 50]
Médiane des éosinophiles aux 3 étages [Q1 ; Q3] ²	29 [19.7 ; 45]
Score EREFS médian [Q1 ; Q3] ³	3,0 [2,0 ; 4,0]
Initiation d'une biothérapie	
Délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement par agent monoclonal (en mois) ± écart-type	47.8 ± 26.9
Biothérapie prescrite :	
▪ OMALIZUMAB	1 (2.7)
▪ MEPOLIZUMAB	6 (16.2)
▪ DUPILUMAB	30 (81.1)
Raison de débiter la biothérapie :	
▪ Échec des précédents traitements	28 (75.7)
▪ Effets secondaires des précédents traitements	1 (2.7)
▪ Comorbidité atopique nécessitant la mise en place d'une biothérapie	6 (16.2)
▪ Rechute fréquente	2 (5.4)
Indication de la biothérapie en accord avec l'AMM	
▪ Usage compassionnel	20 (54.1)
▪ Asthme	10 (27.0)
▪ Dermatite atopique	5 (13.5)
▪ Asthme et dermatite atopique	2 (5.4)

Sauf mention contraire, les données sont exprimées en nombre de patients concernés (%)

Données manquantes* :

¹ Calculé sur 26 patients

² Calculé sur 25 patients

³ Calculé sur 29 patients

b. Analyse en sous-groupe :

i. OMALIZUMAB

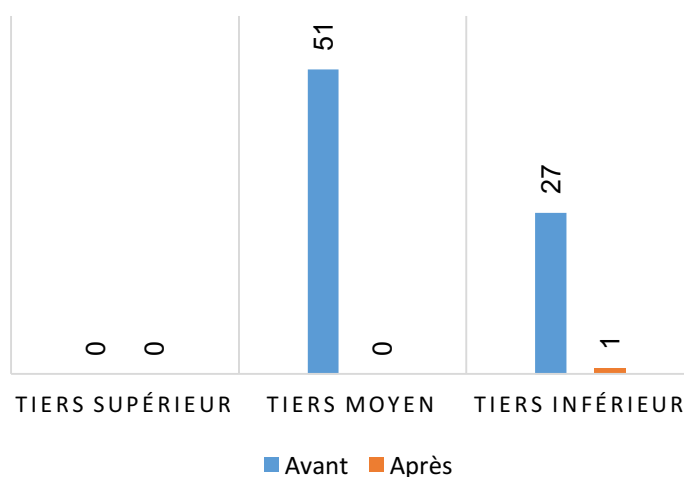
1. Modalités de prescription du traitement

Dans notre étude, un seul patient avait reçu de l'OMALIZUMAB à partir de février 2022 pour un asthme sévère à la dose de 600mg tous 14 jours.

2. Réévaluation endoscopique

Une réévaluation endoscopique effectuée à 9,6 mois du début du traitement était en faveur d'une rémission histologique complète. La Figure 8 illustre le nombre médian de PNE/champs aux trois étages de l'œsophage avant et après traitement. Le score EREFS passait de 2 à 0 lors de la réévaluation.

Figure 8 : Évolution histologique (médiane PNE/champs) par étage œsophagien après traitement par OMALIZUMAB.



3. Réévaluation clinique

Le patient présentait une nette amélioration clinique. Le traitement par OMALIZUMAB permettait une réduction de la fréquence du pyrosis d'une à deux fois par jour à 1 fois par mois. Le patient ne présentait pas d'autre symptôme en rapport avec l'EoE.

Concernant l'asthme, l'OMALIZUMAB permettait une réduction du nombre d'exacerbation mais devant la présence d'une aggravation d'un trouble ventilatoire obstructif, cette biothérapie était relayée par du DUPILUMAB après 16 mois de traitement.

4. Tolérance

Le patient n'a déclaré aucun effet secondaire.

ii. MEPOLIZUMAB

1. Modalités de prescription du traitement

Le MEPOLIZUMAB était prescrit aux doses recommandées dans l'asthme sévère à savoir 40mg toutes les 4 semaines pour les patients âgés de 6 à 11ans (33,3%, n=2) et 100mg toutes les 4 semaines à partir de 12 ans (66,7%, n=4). Le MEPOLIZUMAB était principalement initié devant un échec des précédents traitements (83,3%, n=5). Un patient débutait le traitement pour une comorbidité allergique justifiant sa prescription (asthme sévère). Ainsi, la principale indication déclarée en accord avec l'AMM était un usage compassionnel (83,3%, n=5).

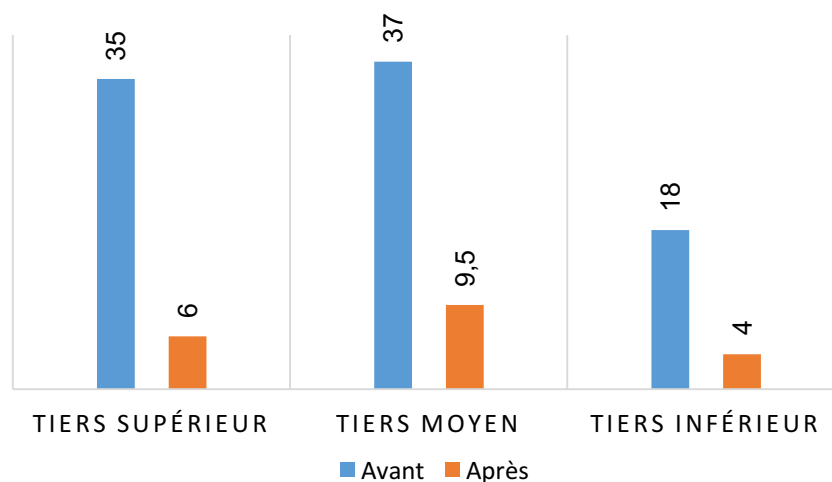
2. Réévaluation endoscopique

Le délai moyen de réévaluation endoscopique était de 6,9 mois.

Pour 50% des patients (n=3), il n'y avait pas de réponse histologique. Celle-ci était complète dans 33,3% des cas (n=2) et partielle dans 16,7% des cas (n=1).

La Figure 9 illustre le nombre médian de PNE/champs aux trois étages de l'œsophage avant et après traitement.

Figure 9 : Évolution histologique par étage œsophagien (médiane PNE/champ) après traitement par MEPOLIZUMAB

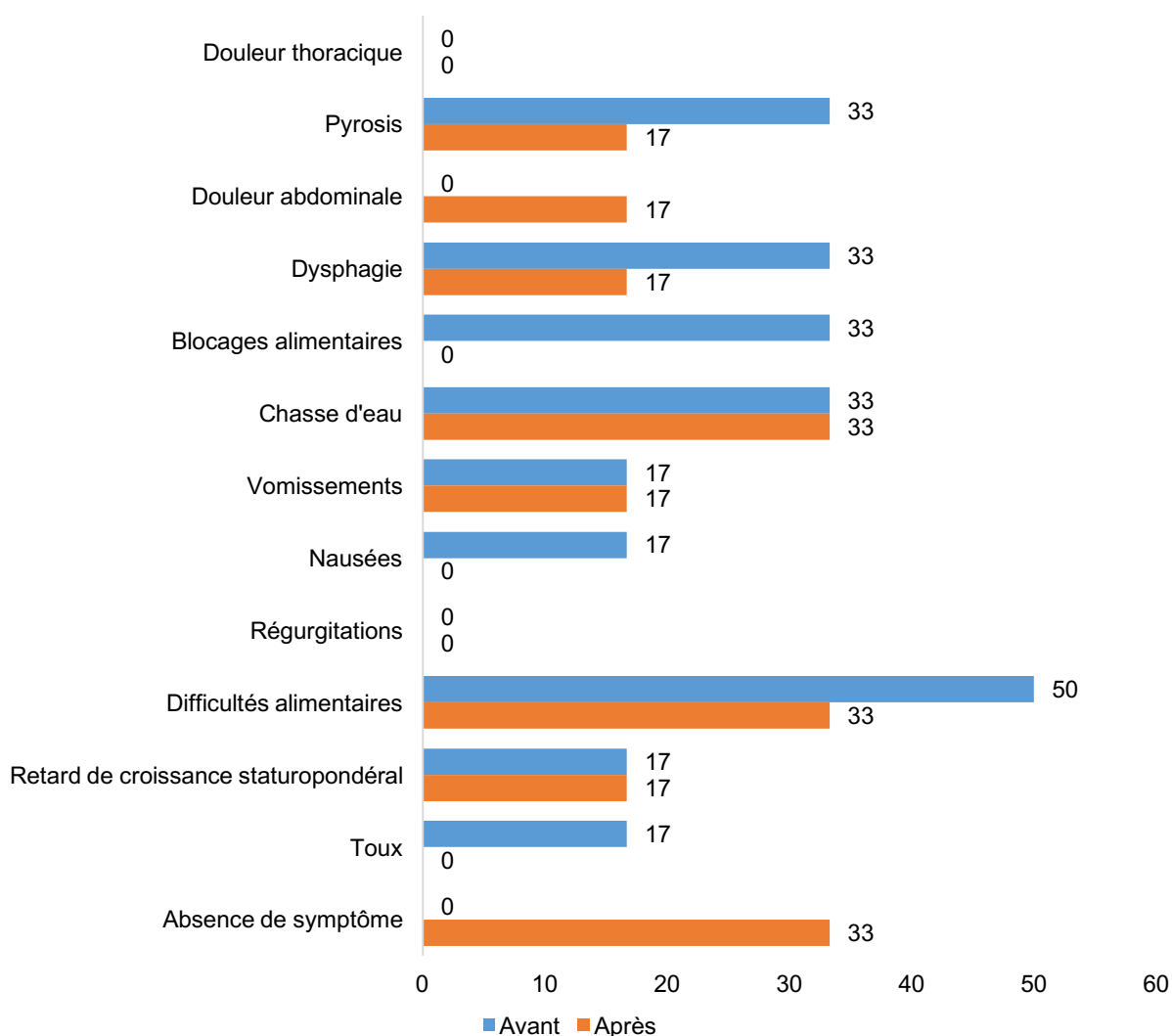


Le score EREFS médian n'était pas modifié avec un score à 2,5 avant et après traitement.

3. Réévaluation clinique

Concernant l'efficacité clinique globale sur les symptômes d'EoE après 6 à 12 mois de traitement, 2 patients (33,3%) rapportait une absence complète de symptôme, 1 patient (16,7%) une nette amélioration clinique, 2 patients (33,3%) estimaient l'amélioration clinique comme modérée et 1 patient (16,7%) ne présentait aucune amélioration clinique. L'évolution clinique détaillée par symptôme est présentée dans la Figure 10. Aucun test statistique ne pouvait être réalisé en raison d'effectifs insuffisants. Cependant, la présence de chasse d'eau pendant les repas, vomissements et retard de croissance staturopondéral n'étaient pas modifiés après traitement.

Figure 10 : Évolution clinique par symptôme (fréquence en %) après traitement par MEPOLIZUMAB



Concernant le patient mis sous MEPOLIZUMAB pour une comorbidité le justifiant, le traitement était efficace tant sur l'EoE que sur l'asthme sévère.

4. Tolérance et devenir du traitement

Aucun patient n'a déclaré d'effet secondaire. 33,3% des patients (n=2) sont actuellement toujours sous MEPOLIZUMAB. Le traitement était arrêté pour rémission complète pour 3 patients et pour un problème de compliance au traitement pour un patient.

iii. DUPILUMAB

1. Modalités de prescription du traitement

Le DUPILUMAB était prescrit aux posologies recommandées dans la dermatite atopique et l'asthme sévères. Devant l'hétérogénéité des prescriptions (Table 3), aucun test statistique ne pouvait être réalisé afin de comparer les différentes posologies utilisées.

Table 3 : Modalités d'initiation du traitement par DUPILUMAB (N=30)

Posologie :	n (%)
- 300mg/7 jours	3 (10,0)
- 200mg/7 jours	1 (3,3)
- 300mg/14 jours	11 (36,7)
- 200mg/14 jours	10 (33,3)
- 300mg/4 semaines	2 (6,7)
- 200mg/4 semaines	3 (10,0)

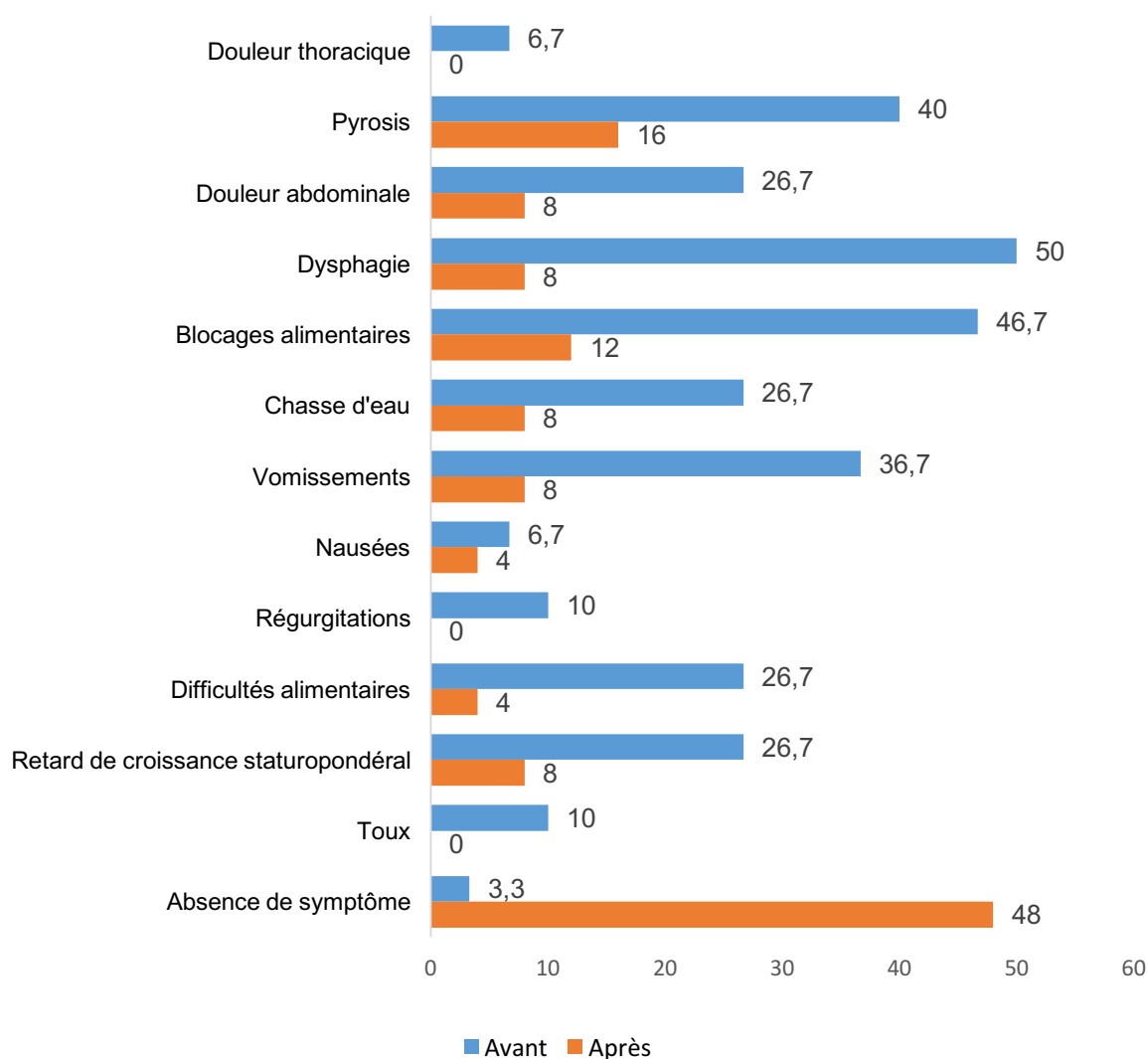
Raison de débiter le DUPILUMAB :	n (%)
- Echec de réponse aux précédents traitements	23 (76,7)
- Effets secondaires des traitements conventionnels	1 (3,3)
- Rechutes fréquentes	2 (6,7)
- Maladie associée justifiant la biothérapie	4 (13,3)

Indication retenue en accord avec l'AMM :	n (%)
- Usage compassionnel	15 (50,0)
- Asthme sévère	8 (26,7)
- Dermatite atopique sévère	5 (16,7)
- Asthme et dermatite atopique sévère	2 (6,6)

2. Réévaluation clinique

Concernant l'efficacité clinique globale, 100% des patients présentaient une amélioration de leurs symptômes après 6 à 12 mois de traitement. On retrouvait une amélioration clinique significative ($p=0,0009$) avec une disparition complète des symptômes pour 48% des patients ($n=12$) après traitement. L'évolution clinique par symptôme est détaillée dans la Figure 11. On retrouvait une amélioration significative des blocages alimentaires ($p=0,0114$) et de la dysphagie ($p=0,0005$) après traitement. Aucun test ne pouvait être fait sur le reste des symptômes en raison d'effectifs insuffisants.

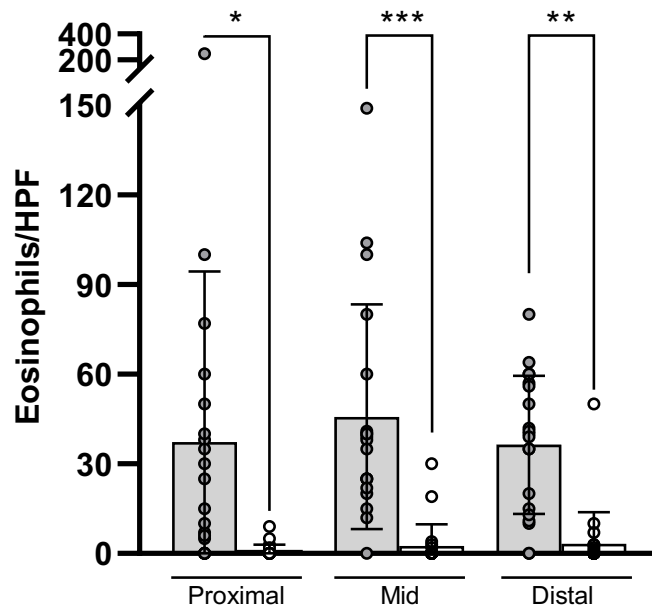
Figure 11 : Évolution clinique par symptôme (fréquence en %) après traitement par DUPILUMAB.



3. Réévaluation endoscopique

Le délai moyen de réévaluation endoscopique était de 7 mois. La réponse histologique était totale dans 82,6% (n=19), partielle dans 8,7% (n=2) et absente dans 8,7% (n=2). L'évolution histologique par étage œsophagien est décrite dans la Figure 12. Le nombre de PNE/champs à chaque étage œsophagien était diminué de façon significative après traitement.

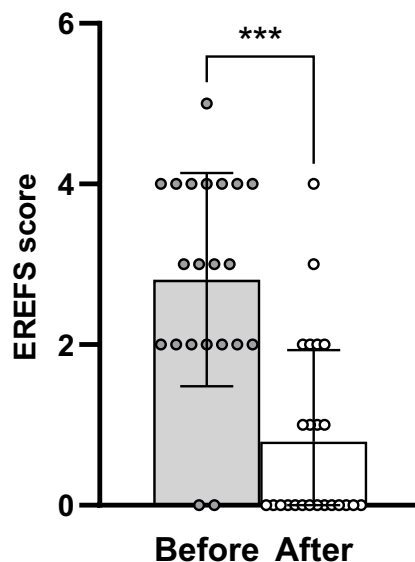
*Figure 12 : Évolution histologique (PNE/champs) à chaque étage œsophagien après traitement par DUPILUMAB. *p=0,001, **p=0,0001, ***p<0,0001.*



Concernant l'évaluation macroscopique, le score EREFS était réduit de façon significative (médiane à 3,0 vs 0, $p < 0,0001$) (Figure 13).

Il y avait significativement moins d'exsudats blanchâtres à la réévaluation après traitement ($p=0,0016$). Aucun test ne pouvait être réalisé sur la présence d'œdème, de stries longitudinales, d'anneaux concentriques, et de sténose en raison d'effectifs insuffisants.

*Figure 13 : Évolution du score EREFS après traitement par DUPILUMAB. *** $p < 0,0001$*



4. Tolérance et devenir du traitement

La tolérance du DUPILUMAB a pu être évaluée sur 26 patients (86,7%). Les principaux effets secondaires du DUPILUMAB sont détaillés dans la Table 4. La majorité des patients ne présentait aucun effet indésirable (76,9%, n=20). Le principal effet secondaire déclaré était une douleur au point d'injection (11,5%, n=3). Un seul patient nécessitait un arrêt du DUPILUMAB pour cause d'effet secondaire (blépharite à 3 mois du début du traitement). Par ailleurs, un patient présentait de la fièvre, des douleurs abdominales et une éruption cutanée à la première injection, sans nécessiter d'arrêt du traitement devant l'absence de récurrence aux injections suivantes. Enfin, un patient rapportait une asthénie légère dans les jours suivant chaque injection.

Table 4 : Évaluation de la tolérance du DUPILUMAB

Effets secondaires déclarés (N= 26)	n (%)
Douleur au site d'injection	3 (11,5)
Blépharite	1 (3,8)
Asthénie	1 (3,8)
Douleur abdominale	1 (3,8)
Eruption cutanée	1 (3,8)
Fièvre	1 (3,8)
Aucun	20 (76,9)

Le traitement par DUPILUMAB était encore en cours pour 25 patients (83,3%). Les causes d'arrêt du traitement sont les suivantes : rémission complète (n=3), décision du patient suite à des problèmes de compliance (n=1) et effet secondaire (n=1).

c. Comparaison de la cohorte aux registres européens regroupant des enfants atteints d'EoE traités par traitements conventionnels

Nous avons comparé notre cohorte avec des patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de biothérapie, issus de deux registres européens, pEER (n=582) (34) et EoE Connect (n=254) (10) (Table 5). Les patients sous biothérapie étaient plus jeunes au diagnostic (âge moyen de 7,4 ans contre 11,9 ans). Le genre et la présence de rhinite allergique étaient similaires dans les 3 cohortes. Cependant, les patients de notre cohorte présentaient significativement plus de comorbidités allergiques (allergies alimentaires, asthme et dermatite atopique) que les patients de pEER et EoE Connect. Les patients traités par biothérapies présentaient également plus de blocages alimentaires, vomissements, régurgitations, douleurs abdominales et retard de croissance au diagnostic que ceux traités par des traitements conventionnel (Table 5). Concernant la dysphagie, nos patients présentaient significativement plus souvent ce symptôme que ceux du registre pEER mais étaient similaires à ceux d'EoE Connect. Enfin, les patients traités par biothérapie présentaient plus d'exsudats ($p=0,0002$), de sillons longitudinaux ($p=0,06$) et de sténose de l'œsophage ($p=0,0002$) au diagnostic.

Table 5 : Comparaison de la cohorte EOSINOBI0 aux enfants non traités par biothérapie des registres européens (pEEr, EoE Connect)

	EOSINOBI0 (N=36)	pEEr (N=582)	p	EoE Connect (N=254)	p
Données démographiques					
Age au diagnostic d'EoE (années)					
• Moyenne ± écart-type	7.4 (± 4.4)			11.9 (± 3.9)	N/A
• Médiane [Q1 ; Q3]	7.5 [3.0 ; 11.0]	10.5 [5.7 ; 17.3]	N/A		
Genre masculin	27 (75.0)	355 (61,0)	0.09	206 (84.1)	0.44
Comorbidités					
Dermatite atopique	17 (47.2)	153 (26,3)	0.006	57 (22.4)	0.0014
Allergie alimentaire	23 (63.9)	187 (32,1)	< 0.0001	N/A	N/A
Asthme	26 (72.2)	151 (25,9)	< 0.0001	79 (31.1)	< 0.0001
Rhinite allergique	14 (38.9)	203 (34,9)	0.6	124 (48.8)	0.3
Symptômes au diagnostic					
Impactions alimentaires	24 (66.6)	99 (17.0)	< 0.0001	111 (46.1)	0.009
Dysphagie	21 (58.3)	145 (25.0)	< 0.0001	141 (58.5)	0.7
Vomissements	17 (47.2)	93 (16.0)	< 0.0001	47 (19.5)	0.0001
Régurgitations	12 (33.3)	N/A	N/A	24 (10.0)	< 0.0001
Douleur abdominale	12 (33.3)	87 (15.0)	0.0035	33 (13.7)	0.0016
Retard de croissance staturo-pondéral	12 (33.3)	76 (13.0)	0.0007	26 (10.8)	0.0001
Résultats endoscopiques au diagnostic					
Nombre d'éosinophiles/HPF, médiane [Q1 ; Q3]					
▪ Tiers proximal	20 [13 ; 40] ¹	43 [40 ; 51]			
▪ Tiers moyen	20 [15 ; 40] ²	40 [36 ; 49]	N/A	N/A	N/A
▪ Tiers distal	25 [15 ; 40] ³	45 [37 ; 65]			
Score EREFS médian ± IQR	3.0 ± 1 ⁴	N/A	N/A	3,0 ± 2 ⁶	N/A
Anneaux	11 (34.4) ⁴	134 (23.0)	0.3	N/A	N/A
Exsudats	21 (67.7) ³	221 (38.0)	0.0002	N/A	N/A
Stries longitudinales	20 (64.5) ³	187 (32.0)	0.06	N/A	N/A
Sténose	9 (27.3) ⁵	N/A	N/A	16 (6.9)	0.0002

Sauf mention contraire, les données sont exprimées en nombre de patients concernés (%)

N/A : not available / not applicable

*Données manquantes** :

¹ *Calculé pour 30 patients*

² *Calculé pour 29 patients*

³ *Calculé pour 31 patients*

⁴ *Calculé pour 32 patients*

⁵ *Calculé pour 33 patients*

⁶ *Calculé pour 210 patients*

6. DISCUSSION

a. Principaux résultats

Cette étude est la première cohorte française multicentrique incluant des patients pédiatriques suivis pour une œsophagite à éosinophiles et traités par biothérapies. Nos objectifs étaient de décrire les caractéristiques de cette population avant le début du traitement par agent monoclonal, leurs effets sur les symptômes, les résultats endoscopiques, ainsi que leur tolérance.

Au diagnostic, nos résultats semblent similaires avec les données de la littérature avec des symptômes hétérogènes et non spécifiques, ainsi que la présence de vomissements plus fréquents chez les enfants âgés de moins de sept ans (10,34). Par ailleurs, le diagnostic, souvent posé après plusieurs années d'évolution, est d'autant plus difficile que les symptômes peuvent être attribués aux comorbidités atopiques, plus fréquentes dans cette population. En réponse à l'incidence croissante de l'EoE et à la fréquence des symptômes retrouvés dans notre étude, la recherche d'impactions alimentaires et de dysphagie, présents dans respectivement 66,6% et 58,3% des patients de notre cohorte, permettrait d'évoquer plus spécifiquement le diagnostic d'EoE pour le clinicien chez les patients atopiques. Néanmoins, cela semble moins applicable chez les jeunes enfants, puisque la littérature rapporte une fréquence plus élevée de ces symptômes chez les adolescents (10). Par ailleurs, le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement biologique était d'environ 4 ans, période durant laquelle les patients restent en échec thérapeutique avec des symptômes digestifs invalidants et un retentissement sur la croissance dans 24,3 % des cas. Ces résultats confortent la nécessité d'orienter la prise en charge vers d'autres options

thérapeutiques suite à l'échec des traitements conventionnels de première ligne chez les patients atteints d'EoE.

Concernant les allergies alimentaires, il est intéressant de noter la forte fréquence de l'allergie au poisson dans notre cohorte (15%). En effet, celle-ci a été associée de façon significative avec l'EoE ($p=0.0048$, aOR=1.6, IC 95%: 1.16-2.29) dans le registre FARE (65), tout comme le soja ($p=0.021$, aOR=1.4, IC 95% : 1.05-1.88), la viande ($p=0.0087$, aOR=1.6, IC 95% : 1.12-2.22) et le lait ($p= 2.1e-06$, aOR=2.0, 95% CI: 1.49-2.62) ce qui ressort également dans notre cohorte puisque ces allergies représentent respectivement 12, 10 et 9% des allergènes alimentaires. L'étude de Guarneri montrait également une forte association entre l'EoE et l'asthme ($p=0.0012$, aOR=1.5, IC 95% : 1.18-1.95) (65), ce qui pourrait expliquer le fait que l'asthme soit la comorbidité la plus fréquente dans notre population (72,2%).

Le traitement par biothérapie était principalement débuté en raison de l'échec des traitements de première ligne (75,7%) et prescrit dans le cadre d'un usage compassionnel pour la moitié des patients. On observe cependant que presque 30% des praticiens indiquent une comorbidité atopique ne justifiant pas d'un agent monoclonal pour prescrire le traitement, faute d'AMM disponible.

b. Comparaison aux patients des registres européens (pEEr, EoE Connect) naïfs de biothérapies

Dans notre cohorte, les patients présentaient davantage de comorbidités atopiques et de symptômes digestifs que les patients issus des registres européens ne recevant pas de biothérapie. Comme dans notre étude, Pelz et al. (66) ont constaté que les patients atteints d'EoE présentant des comorbidités atopiques, et particulièrement en

cas d'allergie alimentaire, étaient diagnostiqués EoE à un âge plus jeune (6,05 vs. 8,09 ans, $p = 0,013$) et présentaient davantage de symptômes liés à l'EoE que les personnes atteintes d'EoE sans allergie alimentaire.

En outre, le genre était similaire dans les trois cohortes, reflétant l'absence d'impact de ce paramètre sur la sévérité de l'EoE. Dans la cohorte d'Oliva et *al.* (34), la réponse au traitement par IPP était meilleure chez les patients plus âgés (>10 ans) ($p=0,03$), ce qui pourrait expliquer en partie le taux élevé de non-réponse chez les patients ayant reçu une biothérapie dans notre cohorte, qui sont plus jeunes au diagnostic. Par ailleurs, dans notre cohorte, le taux d'éosinophiles œsophagiens ne semble pas être prédictif de la sévérité des symptômes. En effet, au moment du diagnostic, les biopsies œsophagiennes montrent un nombre médian d'éosinophiles/HPF à 23,3 pour les patients débutant une biothérapie contre 43 pour les patients n'en recevant pas dans la cohorte pEEr. Enfin, la sévérité de l'EoE dans notre étude pourrait probablement être associée au plus jeune âge au moment du diagnostic et donc à une plus grande période d'évolution de la maladie. En effet, il a été démontré que la gravité de l'EoE est liée à la durée de la maladie (67). Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'on retrouve de façon plus fréquente dans notre cohorte un phénotype sténosant (25,0 %) que dans l'étude EoE Connect (6,2 %), ce qui pourrait expliquer la plus grande fréquence des épisodes d'impactions alimentaires, de la dysphagie et du retard de croissance chez les patients de notre cohorte.

c. Efficacité du DUPILUMAB

Le DUPILUMAB était prescrit pour un usage compassionnel dans la moitié des cas d'EoE pédiatriques français résistants aux traitements de première ligne, avec un âge moyen de 11 ans, le plus jeune d'entre eux ayant deux ans au début du traitement.

Par ailleurs, 50% des cas étaient justifiés en accord avec l'AMM par la présence de comorbidités atopiques. Ceci pourrait s'expliquer par le peu d'études disponibles sur les effets du DUPILUMAB chez les patients atteints d'EoE âgés de moins de 12 ans au moment de la prescription de la biothérapie. En 2022, Spergel et al (55) ont inclus 45 enfants et adolescents traités par DUPILUMAB principalement pour des comorbidités atopiques associées à l'EoE. Nos résultats sont cohérents avec ceux de cette cohorte, à savoir une efficacité clinique et histologique, avec une réduction significative du score EREFS, du nombre d'éosinophiles œsophagiens, et une amélioration significative des symptômes dans 100% des cas. Récemment, un essai randomisé de phase III mené chez des enfants âgés de 1 à 11 ans confirmait l'efficacité du DUPILUMAB à forte dose (300 mg une fois par semaine) par rapport au placebo, avec une différence de 65 % du pic d'éosinophiles œsophagiens entre les deux groupes à 16 semaines ($p < 0,001$) (56). Il est intéressant de noter que l'âge moyen au diagnostic (7,1 ans contre 7,4 ans dans cette étude) et la présence d'au moins une comorbidité atopique (98 % contre 91,7 % dans notre cohorte) étaient similaires. Le principal effet indésirable rapporté par les patients était une réaction ou douleur au site d'injection ne nécessitant pas l'interruption du traitement, estimé à 11% dans les deux cohortes. Cette publication a été suivie par l'extension de l'autorisation de la FDA pour le DUPILUMAB aux enfants à partir d'un an et 15 kg, réfractaires après quatre mois d'IPP. Par la suite, le groupe de travail ESPGHAN EGID recommandait également le traitement par DUPILUMAB dans l'EoE pédiatrique à partir d'un an et 15 kg, sans que l'AMM ne soit toutefois disponible en France actuellement.

Compte tenu de l'hétérogénéité des prescriptions du DUPILUMAB, nous n'avons pu comparer les différents dosages utilisés dans notre cohorte. Le seul effet indésirable rapporté ayant nécessité l'arrêt de la biothérapie était une blépharite survenue trois

mois après le début du DUPILUMAB. Cet effet secondaire semble rare puisqu'il n'a pas été décrit dans les deux essais de phase III menés chez l'enfant et l'adulte (54,56). L'incidence de la blépharite a été associée à un âge plus élevé ainsi qu'à la présence d'une dermatite atopique sévère présente depuis une longue durée, avec une atteinte aux paupières (68,69). Cette description pourrait correspondre au patient atteint de blépharite de notre cohorte, qui était âgé de 15 ans et présentait une dermatite atopique sévère toujours active. Par conséquent, le contrôle de la dermatite des paupières avant de commencer le DUPILUMAB semble être important pour la prévention de la blépharite.

De plus, une surveillance étroite de la bonne observance des patients au traitement semble primordiale (70). En effet, les adolescents atteints d'EoE ont été associés à une faible observance thérapeutique (45). Ceci semble s'appliquer à notre cohorte puisque 20% des causes d'arrêt du traitement par biothérapie est une mauvaise observance (2 patients sur 10 biothérapies arrêtées), ce qui plus fréquemment observé en conditions de vie réelle qu'au sein d'études contrôlées et randomisées.

d. Points forts et limites de l'étude

Compte tenu du faible nombre de patients traités par MEPOLIZUMAB et OMALIZUMAB, les résultats pour ces traitements sont uniquement descriptifs. Néanmoins, concernant le MEPOLIZUMAB, nos résultats semblent cohérents avec les études d'Assa'ad (50) et de Dellon (71) qui concluent à une réduction significative du nombre d'éosinophiles œsophagiens bien que la rémission histologique complète soit faible (33,3%) ainsi qu'à l'absence d'amélioration des symptômes.

Par ailleurs, nous avons réalisé une inclusion prospective de 12 patients traités par DUPILUMAB. Néanmoins, l'efficacité décrite du DUPILUMAB pourrait avoir été

influencée par un biais de sélection en raison de la fréquence élevée des comorbidités atopiques dans notre cohorte. Concernant les comparaisons avec les deux registres européens, nous ne pouvons exclure qu'une biothérapie ait été débutée suite à ces publications chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements de première ligne. Par ailleurs, plusieurs réévaluations histologiques n'ont pu être incluses en raison de comptes-rendus anatomopathologiques imprécis (qui parfois spécifiaient seulement > 15 Eos/HPF). Enfin, la qualité de vie après traitement par biothérapie n'a pas pu être évaluée dans notre cohorte. Récemment, Spergel et *al.* ont montré que le DUPILUMAB réduisait l'impact de l'EoE sur de multiples aspects de la qualité de vie tels que la qualité du sommeil, l'absentéisme scolaire, les difficultés dans les relations sociales chez des patients âgés de 12 ans et plus (72).

7. CONCLUSION

Cette étude observationnelle, rétrospective, et multicentrique menée au sein du G.F.H.G.N.P. montre que les patients atteints d'EoE pédiatriques réfractaires aux traitements de première ligne, avec une indication de biothérapie, sont plus sévères dès le diagnostic. En effet, les patients présentent plus de symptômes digestifs avec un retentissement sur leur croissance staturopondérale plus fréquent. Ceux-ci souffrent plus fréquemment de comorbidités atopiques (asthme, dermatite atopique et allergie alimentaire), semblent être plus jeunes et avec un phénotype sténosant dès le diagnostic.

La plupart d'entre eux sont traités par biothérapie avec un usage compassionnel, dans l'attente d'une AMM en France. Toutes les biothérapies étaient bien tolérées. Parmi elles, le DUPILUMAB était le plus fréquemment prescrit et a montré son efficacité en termes de rémission clinique et histologique.

L'évaluation de la qualité de vie, en particulier chez ces jeunes patients atteints d'EoE sévère, impliquant moins de symptômes et d'endoscopies, pourrait être une piste de recherche pour les études à venir.

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* avr 2017;5(3):335-58.
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* janv 2018;154(2):319-332.e3.
3. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr.* 20 août 1994;124(33):1419-29.
4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* janv 1993;38(1):109-16.
5. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2019;49(9):1116-25.
6. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2016;43(1):3-15.
7. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* oct 2018;155(4):1022-1033.e10.
8. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* avr 2013;62(4):489-95.
9. Ahuja N, Weedon J, Schwarz SM, Sklar R, Rabinowitz SS. Applying the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Scores (EREFS) to Different Aged Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2020;71(3):328-32.

10. Laserna-Mendieta EJ, Navarro P, Casabona-Francés S, Savarino EV, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. Differences between childhood- and adulthood-onset eosinophilic esophagitis: An analysis from the EoE connect registry. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2023;55(3):350-9.
11. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan L, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2014;134(5):1084-1092.e1.
12. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2018;141(1):214-22.
13. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. déc 2014;113(6):624-9.
14. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2018;142(1):32-40.
15. Jensen ET, Svane HM, Erichsen R, Kurt G, Heide-Jorgensen U, Sorensen HT, et al. Maternal and Infant Antibiotic and Acid Suppressant Use and Risk of Eosinophilic Esophagitis. *JAMA Pediatr*. 30 oct 2023;e234609.
16. Guajardo JR, Zegarra-Bustamante MA, Brooks EG. Does Aeroallergen Sensitization Cause or Contribute to Eosinophilic Esophagitis? *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 août 2018;55(1):65-9.
17. Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. mars 2019;122(3):296-301.
18. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. mai 2017;10(3):580-8.
19. Sleiman PMA, Wang ML, Cianferoni A, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 19 nov 2014;5:5593.

20. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2001;108(6):954-61.
21. Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. oct 2022;52(10):1142-56.
22. Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y, Smyrk TC, Talley NJ, et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):298-307.
23. Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juill 2009;7(7):749-755.e11.
24. Massironi S, Mulinacci G, Gallo C, Elvevi A, Danese S, Invernizzi P, et al. Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells*. 18 oct 2023;12(20):2473.
25. Shan J, Oshima T, Farre R, Fukui H, Watari J, Miwa H. IL-4 induces columnar-like differentiation of esophageal squamous epithelium through JAK/PI3K pathway: possible role in pathogenesis of Barrett's esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 15 avr 2014;306(8):G641-649.
26. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. janv 2018;154(2):333-45.
27. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2007;44(1):20-6.
28. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2010;126(6):1198-1204.e4.
29. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic Esophagitis in Adults Is Associated With IgG4 and Not Mediated by IgE. *Gastroenterology*. 1 sept 2014;147(3):602-9.

30. McGowan EC, Medernach J, Keshavarz B, Workman LJ, Li RC, Barnes BH, et al. Food antigen consumption and disease activity affect food-specific IgG4 levels in patients with eosinophilic esophagitis (EoE). *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mars 2023;53(3):307-15.
31. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 5 oct 2021;326(13):1310-8.
32. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 24 juin 2024;
33. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2018;67(2):210-6.
34. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1 sept 2022;75(3):325-33.
35. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. juill 2019;157(1):65-73.e5.
36. Hoofien A, Rea F, Espinheira M do C, Amil Dias J, Romano C, Oliva S, et al. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2021;53(3):324-8.
37. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 1 avr 2018;141(4):1365-72.
38. Lucendo AJ. Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep*. oct 2015;17(10):464.

39. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2014;134(5):1093-1099.e1.
40. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2018;142(1):41-7.
41. Peterson KA, Boynton KK. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol Rep*. janv 2014;16(1):364.
42. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. juin 2014;146(7):1639-48.
43. Greuter T, Godat A, Ringel A, Almonte HS, Schupack D, Mendoza G, et al. Effectiveness and Safety of High- vs Low-Dose Swallowed Topical Steroids for Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 déc 2021;19(12):2514-2523.e2.
44. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(8):1071-8.
45. Mehta P, Pan Z, Skirka S, Kwan BM, Menard-Katcher C. Medication Adherence Aligns with Age and a Behavioral Checklist but Not Symptoms or Quality of Life for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr*. août 2021;235:246-252.e1.
46. Hommel KA, Franciosi JP, Hente EA, Ahrens A, Rothenberg ME. Treatment adherence in pediatric eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Pediatr Psychol*. juin 2012;37(5):533-42.
47. Gómez de la Fuente E, Alobid I, Ojanguren I, Rodríguez-Vázquez V, Pais B, Reyes V, et al. Addressing the unmet needs in patients with type 2 inflammatory diseases: when quality of life can make a difference. *Front Allergy*. 2023;4:1296894.
48. Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CV. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 juill 2022;7(7):CD010834.
49. Lombardi C, Comberiati P, Ridolo E, Cottini M, Yacoub MR, Casagrande S, et al. Anti-IL-5 Pathway Agents in Eosinophilic-Associated Disorders Across the Lifespan. *Drugs*. juin 2024;84(6):661-84.

50. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1593-604.
51. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2012;129(2):456-63, 463.e1-3.
52. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Hirano I, Peterson KA, et al. Eosinophil Depletion with Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 27 juin 2024;390(24):2252-63.
53. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PloS One*. 2015;10(3):e0113483.
54. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 22 déc 2022;387(25):2317-30.
55. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, Liacouras CA, Cianferoni A, Gober L, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 mai 2022;128(5):589-93.
56. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 27 juin 2024;390(24):2239-51.
57. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2015;135(2):500-7.
58. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayyan Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. févr 2019;156(3):592-603.e10.
59. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 13 mai 2021;384(19):1800-9.

60. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. mars 2013;68(3):375-85.
61. Reed CC, Wolf WA, Cotton CC, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, et al. Optimal Histologic Cutpoints for Treatment Response in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Analysis of Data From a Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2018;16(2):226-233.e2.
62. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. mars 2020;158(4):840-51.
63. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol*. 18 nov 2011;11:126.
64. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2015;135(6):1519-1528.e8.
65. Guarnieri KM, Saba NK, Schwartz JT, Devonshire AL, Bufford J, Casale TB, et al. Food Allergy Characteristics Associated With Coexisting Eosinophilic Esophagitis in FARE Registry Participants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mai 2023;11(5):1509-1521.e6.
66. Pelz BJ, Wechsler JB, Amsden K, Johnson K, Singh AM, Wershil BK, et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. nov 2016;46(11):1431-40.
67. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. déc 2013;145(6):1230-1236.e1-2.
68. Kido-Nakahara M, Onozuka D, Izuhara K, Saeki H, Nunomura S, Takenaka M, et al. Exploring patient background and biomarkers associated with the development of dupilumab-associated conjunctivitis and blepharitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. avr 2024;73(2):332-4.

69. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juin 2022;36(6):820-35.
70. Buendia MA, Choksi YA, Hiremath G. Relapse of Eosinophilic Esophagitis on Dupilumab. *JPGN Rep*. nov 2022;3(4):e273.
71. Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, Iuga A, Bookhout CE, Cortright LM, et al. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. oct 2023;72(10):1828-37.
72. Spergel JM, Chehade M, Dellon ES, Bredenoord AJ, Sun X, Glotfelty L, et al. Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life and a Range of Symptoms in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 28 juin 2024;

9. ANNEXES

a. ANNEXE 1 : Questionnaire de recueil de données - EOSINO BIO

1) DONNÉES DEMOGRAPHIQUES

Age au diagnostic de l'œsophagite à éosinophile (EoE) : _____

Genre : Fille Garçon

Au diagnostic de l'EoE :

Poids (kg) : _____

Taille (cm) : _____

2) HISTOIRE

Date de l'endoscopie permettant le diagnostic de l'EoE :/...../.....

Présence de symptômes compatibles avec une EoE ? Oui Non

Si oui, à quelle fréquence :

	Jamais	< 1 fois par semaine	≥ 1 fois par semaine	1 fois / jour	≥ 2 fois / jour	Ne sait pas
Douleur thoracique						
Pyrosis (sensation de brûlure douloureuse dans la poitrine, la bouche ou la gorge)						
Douleurs abdominales						
Dysphagie (difficulté à avaler)						
Blocages pendant les repas (sensation d'obstacle à la progression des aliments)						
Nécessité d'une chasse d'eau (besoin de boire beaucoup pour réussir à avaler la nourriture)						
Vomissements (action de vider le contenu de l'estomac par la bouche)						

Nausées (sensation de vomissement sans que cela se produise)						
	Jamais	< 1 fois par semaine	≥ 1 fois par semaine	1 fois / jour	≥ 2 fois / jour	Ne sait pas
Régurgitations (action de ramener dans la bouche les aliments avalés)						
Difficultés alimentaires (apports alimentaires réduits)						

- Retard/Cassure de la courbe de poids (perte d'au moins un couloir et/ou poids inférieur à - 2DS)
- Toux chronique (> 1 mois)
- Autres symptômes (préciser) :

Précédent(s) traitement(s) :

Traitement(s)	Date début	Date d'arrêt	Posologie	Succès / Echec / Rechute / Autre raison de l'arrêt, merci de spécifier
Aucun <input type="checkbox"/>				
Médicamenteux				
IPP				
Budesonide				
Fluticasone déglutie				
Prednisone orale				
Montelukast				
Kétotifène				
Autre(s) : merci de préciser				
Régime d'éviction				
Diète élémentaire				
Régime empirique d'éviction de 6 / 4 / 2 familles d'aliments				
Régime d'éviction basé sur des tests allergologiques				
Autre(s) : merci de préciser				

Comorbidités :

- Asthme
- Rhinite allergique
- Dermatite atopique
- Allergie alimentaire IgE médiée

Merci d'indiquer pour quel(s) aliment(s) : _____

- Polypose naso-sinusienne
- Urticaire chronique
- Atrésie de l'œsophage
- Autre(s)

Merci de préciser : _____

En cas d'asthme :

- Nombre d'exacerbation(s) sévère(s) (nécessitant au moins 3 jours de corticoïdes oraux) sur la dernière année : _____

- Asthme allergique (tests cutanés positifs et/ou IgE spécifiques positif(s) à au moins un pneumallergène) Oui Non Ne sait pas

Si oui, merci d'indiquer à quel(s) pneumallergène(s) : _____

- Fonction respiratoire anormale Oui Non Ne sait pas

o VEMS avant bronchodilatateurs (L, z-score) : _____

o VEMS/CVF avant bronchodilatateurs (% , z-score) : _____

- Si disponible, FeNO (fraction expirée du NO, ppb) avant de débuter la biothérapie : _____

- Traitement de l'asthme avant de débuter une biothérapie Oui Non

- Corticoïdes inhalés : Oui Non Ne sait pas

Si oui, merci d'indiquer quelle molécule et quelle dose ($\mu\text{g}/\text{jour}$) : _____

En cas de dermatite atopique :

En rémission Active Ne sait pas

Nécessité d'utilisation de dermocorticoïdes avant l'initiation de la biothérapie ?

Oui Non Ne sait pas

SI disponible, merci d'indiquer le SCORAD avant le début de la biothérapie : _____

3) BIOTHERAPIE

Biothérapie n°1

Dupilumab (DUPIXENT) Mepolizumab (NUCALA) Omalizumab (XOLAIR)

Autre Merci d'indiquer le nom : _____

Date de début du traitement ://.....

Dosage (merci d'indiquer les unités ou la posologie (/kg) et la fréquence) :

Indication pour choisir ce traitement :

Absence de réponse au(x) précédent(s) traitement(s)

Rechute(s) fréquente(s)

Merci de préciser : _____

Effets secondaires des précédents traitements (s)

Merci de préciser lesquels : _____

Refus de continuer les corticoïdes déglutis

Préciser pourquoi : _____

Refus de continuer les inhibiteurs de la pompe à protons

Préciser pourquoi : _____

Refus de continuer le régime alimentaire d'éviction

Préciser pourquoi : _____

Maladie associée justifiant une biothérapie

Merci de préciser laquelle : _____

Raison(s) pour débuter le traitement (en accord avec l'AMM du traitement) :

- Asthme sévère
- Dermatite atopique sévère
- Urticaire chronique
- Polypose naso-sinusienne
- Usage compassionnel

Biothérapie n°2 (si applicable)

Dupilumab (DUPIXENT) Mepolizumab (NUCALA) Omalizumab (XOLAIR)

Autre Merci d'indiquer le nom : _____

Date de début du traitement ://.....

Dosage (merci d'indiquer les unités ou la posologie (/kg) et la fréquence) :

Indication pour choisir ce traitement :

Absence de réponse au(x) précédent(s) traitement(s)

Rechute(s) fréquente(s)

Merci de préciser : _____

Effets secondaires des précédents traitements (s)

Merci de préciser lesquels : _____

Refus de continuer les corticoïdes déglutis

Préciser pourquoi : _____

Refus de continuer les inhibiteurs de la pompe à protons

Préciser pourquoi : _____

Refus de continuer le régime alimentaire d'éviction

Préciser pourquoi : _____

Maladie associée justifiant une biothérapie

Merci de préciser laquelle : _____

Raison(s) pour débuter le traitement (en accord avec l'AMM du traitement) :

- Asthme sévère
- Dermate atopique sévère
- Urticaire chronique
- Polypose naso-sinusienne
- Usage compassionnel

4) EFFICACITÉ POST BIOTHERAPIE

Poids après 6 mois de traitement par biothérapie (kg) : _____

Taille après 6 mois de traitement par biothérapie (cm) : _____

Si plusieurs biothérapies, merci de préciser pour lesquelles (n°1, n°2, n°3)

Symptômes cliniques

Symptôme(s)	À l'initiation de la biothérapie	Entre 6 et 12 mois après le début de la biothérapie Date/..../....	Au dernier suivi Date/..../....
Douleur thoracique			
Pyrosis <i>(Sensation de brûlure douloureuse dans la poitrine, la bouche ou la gorge)</i>			
Douleurs abdominales			
Dysphagie <i>(Difficulté à avaler)</i>			
Blocages pendant les repas <i>(sensation d'obstacle à la progression des aliments)</i>			
Nécessité d'une chasse d'eau <i>(Besoin de boire beaucoup pour réussir à avaler la nourriture)</i>			
Vomissements <i>(Action de vider le contenu de l'estomac par la bouche)</i>			
Nausées <i>(Sensation de vomissement sans que cela se produise)</i>			
Régurgitations <i>(Action de ramener dans la bouche les aliments avalés)</i>			
Difficultés alimentaires <i>(Apports alimentaires réduits)</i>			
Retard/Cassure de la courbe de poids <i>(Perte d'au moins un couloir et/ou poids inférieur à - 2DS)</i>			
Toux chronique			

Evolution clinique après au moins 6 mois de biothérapie :

- Absence de symptômes

- Nette amélioration

Préciser sur quels symptômes : _____

- Amélioration modérée

Préciser sur quels symptômes : _____

- Pas d'amélioration

Préciser sur quels symptômes : _____

- Aggravation

Préciser sur quels symptômes : _____

Résultats endoscopiques

Nombre maximal d'éosinophiles (/HPF à chaque étage de l'œsophage)	Au diagnostic	À initiation de la biothérapie	Entre 6 et 12 mois après le début de la biothérapie Date/..../....	Au dernier suivi Date/..../....
Supérieur				
Moyen				
Inférieur				

Esophageal eosinophilia Endoscopic referent score (EREF) (cf annexe 1)

Grade	Au diagnostic	À initiation de la biothérapie	Entre 6 et 12 mois après le début de la biothérapie Date/..../....	Au dernier suivi Date/..../..../..
Oedème				
Anneaux concentriques				
Exsudats blanchâtres				
Stries longitudinales				
Sténose				

Des biopsies gastriques ont-elles été réalisées ? Oui Non

Si oui, y avait-il une augmentation du nombre d'éosinophiles ? Oui Non

Merci de préciser le nombre maximal : _____ (/HPF)

Des biopsies duodénales ont-elles été réalisées ? Oui Non

Si oui, y avait-il une augmentation du nombre d'éosinophiles ? Oui Non

Merci de préciser le nombre maximal : _____ (/HPF)

5) TOLERANCE

Biologie (si réalisée)	Au diagnostic	À initiation de la biothérapie	Entre 6 et 12 mois après le début de la biothérapie Date / /	Au dernier suivi Date / /
IgE totales (/mm ³)				
Eosinophiles sanguins (/mm ³)				

Effets secondaires de la biothérapie

Douleur au site d'injection

Gonflement au site d'injection

Eruption cutanée au site d'injection

Autre réaction au site d'injection Merci de préciser : _____

Conjonctivite

Douleurs articulaires

Céphalées

Douleurs abdominales

Eruption cutanée

Fièvre > 38.5°

Rhinopharyngite

Infection urinaire

Infection herpétique

Infection pulmonaire

Nécessité d'arrêter la biothérapie

- Date ://

- Cause(s) :

Biothérapie toujours en cours au moment de la collecte des données : Oui Non

Si non, quelle(s) sont la ou les raison(s) de l'arrêt ?

- Rechute prolongée

- Echec

- Effet(s) secondaire(s) Préciser le(s)quel(s) : _____

- Inefficacité sur une autre comorbidité (si elle était la raison pour débiter la biothérapie)

Merci de préciser : _____

- Autre(s) raison(s)

Merci de préciser : _____

b. ANNEXE 2 : Note d'information aux parents

<p style="text-align: center;">Recours aux biothérapies dans l'œsophagite à éosinophiles : étude pédiatrique observationnelle française (EOSINO BIO)</p>
--

Madame, Monsieur,

Le Docteur (nom, prénom) exerçant à l'hôpital (nom de l'hôpital et du service, téléphone) propose à votre enfant de participer à une recherche concernant l'œsophagite à éosinophile.

Cette recherche est réalisée avec l'expertise du Groupe Francophone de Gastroentérologie-Hépatologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) et se déroule entre juillet et novembre 2023.

1) Quel est le but de cette recherche ?

Le G.F.H.G.N.P. réalise une étude sur l'emploi des biothérapies chez les enfants et adolescents suivis pour une œsophagite à éosinophiles (EoE). Les objectifs de la recherche sont de caractériser cette population en pédiatrie, d'évaluer les indications retenues à l'usage d'une biothérapie, ainsi que l'efficacité et la tolérance de ces traitements.

Pour répondre à ces questions, il est prévu d'inclure l'ensemble des enfants/adolescents présentant une EoE ayant déjà reçu une biothérapie avant juillet 2023, suivis dans les centres hospitaliers français.

2) Déroulement de la recherche

Votre médecin (ou un de ses représentants) recueillera des données médicales concernant de votre enfant grâce à un site internet sécurisé ou sur papier.

3) Que peut vous apporter la recherche si vous y participez ?

Il n'y a pas de bénéfice immédiat pour vous ou pour votre enfant à participer à cette recherche. Cependant votre participation sera très utile pour nous aider à mieux comprendre comment améliorer la prise en charge thérapeutique des enfants et les adolescents ayant la même maladie que votre enfant.

4) Si vous participez à la recherche, que va-t-on vous demander de faire en plus ou de prendre en plus par rapport à d'habitude ?

Il ne vous sera pas demandé de remplir de questionnaire, ni de réaliser d'examen complémentaire chez votre enfant.

5) Quels sont les risques ajoutés par la recherche ?

Il n'existe aucun risque prévisible lié à la participation de votre enfant à cette recherche.

6) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'équipe médicale suivant votre enfant remplira un questionnaire standardisé et anonymisé comportant des données médicales intéressant spécifiquement l'histoire et la prise en charge de l'EoE. Si vous avez des interrogations à propos de cette étude, n'hésitez pas à demander à votre médecin.

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par les initiales de votre enfant. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée.

Vous pouvez également être informés des projets d'études ultérieures réalisés à partir de cette base de données et faire valoir votre droit d'opposition à la participation de votre enfant à ces études à l'adresse suivante : www.chu-lille.fr/rgpd-recherche
Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Contact du responsable de la protection des données (DPO) :

Anthony BOUZIDI

Délégué à la protection des données

Groupement Hospitalier de Territoire Lille Métropole Flandre Intérieure

Tel : 0320444100

Le responsable de la recherche a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Vous êtes libres d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas la prise en charge de votre enfant.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations dévouées.

Dr Léa TRAN
Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques
Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, FRANCE

c. **ANNEXE 3 : Note d'information aux enfants**

**Recours aux biothérapies dans l'œsophagite à éosinophiles :
étude pédiatrique observationnelle française (EOSINO BIO)**

Le Docteur (nom, prénom) travaillant à l'hôpital.....(nom de l'hôpital et du service, téléphone) te propose de participer à une recherche au sujet de l'œsophagite à éosinophiles, qui est la maladie pour laquelle il te suit. Lis bien ce document et n'hésites pas à poser toutes tes questions à ton médecin.

Cette recherche est réalisée avec l'expertise du Groupe Francophone de Gastroentérologie-Hépatologie et Nutrition Pédiatriques et se déroule entre juillet et novembre 2023.

1) Voici pourquoi nous faisons cette recherche et nous te demandons de participer.

Ton médecin t'a diagnostiqué une maladie nommée œsophagite à éosinophiles. Pour traiter ta maladie, ton médecin a dû te prescrire un ou plusieurs traitements, qui ne sont pas toujours efficaces. Pour cette raison ou pour d'autre(s) raison(s), tu as reçu un traitement novateur nommé biothérapie.

Dans cette étude, nous essaierons de comprendre quels sont les patients qui sont atteints d'une œsophagite à éosinophiles et qui, comme toi, ont reçu une biothérapie. Nous évaluerons si la biothérapie que tu as reçue a été efficace sur ta maladie et si tu l'as bien tolérée. Après, nous chercherons à identifier les facteurs associés à une meilleure efficacité et une meilleure tolérance de la biothérapie.

2) Voici comment la recherche va se passer

Ton médecin (ou un de ses représentants) remplira un questionnaire anonymisé concernant le traitement que tu as reçu (on ne reconnaîtra pas ton nom et prénom) sur un site internet sécurisé ou sur papier.

3) Que peut t'apporter la recherche si tu y participes ?

Il n'y a pas de bénéfice immédiat pour toi à participer à cette recherche. Cependant ta participation sera très utile pour nous aider à mieux comprendre comment mieux traiter les enfants et les adolescents ayant la même maladie que toi.

4) Si tu participes à la recherche, que va-t-on te demander de faire en plus ou de prendre en plus par rapport à d'habitude ?

Nous ne te demanderons rien à faire ou à prendre en plus que d'habitude. Tu n'auras ni besoin de répondre à des questions, ni à réaliser des examens.

5) Quels sont les risques ajoutés par la recherche ?

Ta participation à l'étude n'entraîne aucun risque.

Merci de ton aide pour mieux soigner les enfants qui ont la même maladie que toi !

Si tu ne souhaites pas que nous recueillions tes informations, ce n'est pas grave. Ton médecin continuera à te suivre et à s'occuper de toi de la même façon.

Si tu choisis de participer à cette recherche, tu peux aussi changer d'avis à n'importe quel moment et le faire savoir à ton médecin et à tes parents. Personne ne t'en voudra. Ton médecin continuera à bien s'occuper de toi et gardera de très bonnes relations avec tes parents, comme auparavant.

Seule l'équipe médicale qui te suit dans cette recherche connaîtra ton identité. En dehors d'elle, ton identité et celle de tes parents seront anonymisées.

Si tu as d'autres questions, n'hésitez pas à les poser à ton médecin.

Dr Léa TRAN

Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques

Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, FRANCE

d. ANNEXE 4 : Score EREFS (PNDS 2022)

Œdème :

- Grade 0 : absence - vascularisation bien visible
- Grade 1 : diminution de la trame vasculaire
- Grade 2 : trame vasculaire non visualisée

Anneaux concentriques :

- Grade 0 : absents
- Grade 1 : atteinte légère
- Grade 2 : atteinte modérée (anneaux bien distincts)
- Grade 3 : atteinte sévère

Exsudats blanchâtres

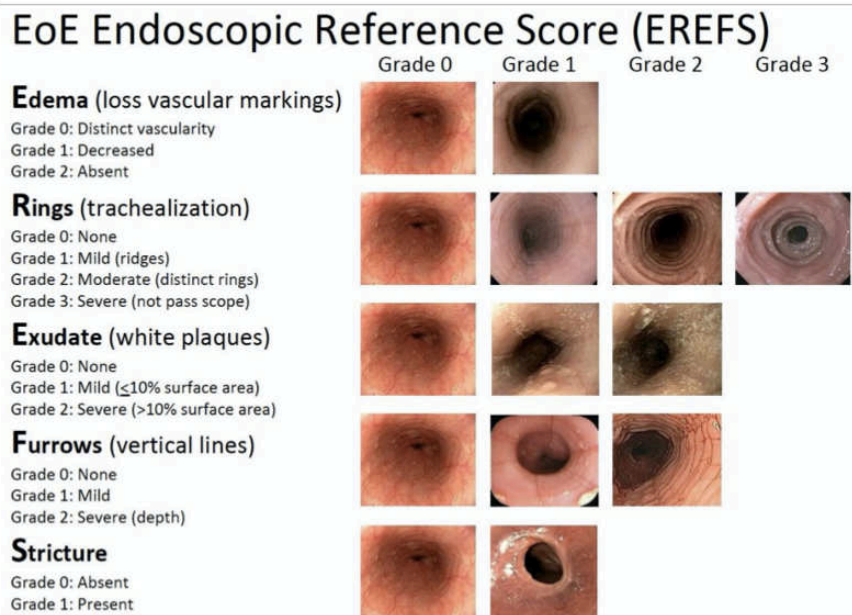
- Grade 0 : absents
- Grade 1 : atteinte modérée ($\leq 10\%$ de la surface)
- Grade 2 : atteinte sévère ($> 10\%$ de la surface)

Stries longitudinales

- Grade 0 : absentes
- Grade 1 : atteinte modérée
- Grade 2 : atteinte sévère (profonde)

Sténose

- Grade 1 : absente
- Grade 2 : présente



e. **ANNEXE 5 : Article**

Real-life experience of biological treatments in children with eosinophilic esophagitis

Juliette Soudant¹, Stéphanie Lejeune², Madeleine Aumar¹, Nicolas Caron³, Hélène Lengline⁴, Cyrille Hoarau⁵, Nicolas Kalach⁶, Raphaël Enaud⁷, Marjorie Bonneton⁸, Claire Dupont-Lucas⁹, Alexandre Fabre¹⁰, Mathilde Butori¹¹, Anaïs Lemoine¹², Laure Bridoux-Henno¹³, Julie Rebeuh¹⁴, Georges Dimitrov¹⁵, Émeline Cailliau¹⁶, Frédéric Gottrand^{1,17}, Léa Chantal Tran^{1,17},

¹Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, CHU Lille, F-59000 Lille, France

²Department of Pediatric Pneumology, CHU Lille, Univ. Lille, F-59000 Lille, France*

³Department of Pediatrics, University Hospital, Clermont Ferrand

⁴Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Robert-Debré University Hospital, APHP, Paris, France

⁵CEREMAST, Service d'Immunologie Clinique et d'Allergologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France

⁶Department of Paediatrics, Saint Antoine Paediatric Hospital, Saint Vincent de Paul Hospital, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Catholic University of Lille, Lille, France

⁷Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, Bordeaux

⁸Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy

⁹Department of Pediatric Gastroenterology, University Hospital, Caen

¹⁰Pediatric Multidisciplinary Department, Timone Infant Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, INSERM, MMG, U1251, Aix Marseille Univ, Marseille, France

¹¹Pediatric Gastroenterology Department, Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France

¹²Pediatric Nutrition and Gastroenterology, Trousseau Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, F-75012 Paris, France

¹³Department of Pediatrics, Hôpital Sud, University Hospital Rennes

¹⁴Department of Pediatrics, University Hospital, Strasbourg

¹⁵Paediatrics, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orleans, France

¹⁶Biostatistics Department, CHU Lille, 59000, Lille, France

¹⁷Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France

Conflict of interest

Nicolas Caron - Sanofi

Frederic Gottrand : Member of advisory board – Sanofi

Nicolas Kalach : Member of advisory board - Dr Falk for Jorveza and Sanofi for Dupixent

The others authors have no conflict of interest to declare.

Financial support

This study has not received any financial support

Abstract

Background: No biological treatment has been approved for pediatric eosinophilic esophagitis (EoE) in France. For patients refractory to conventional treatments, the compassionate use of monoclonal antibodies has developed, although experience remains limited.

Methods: We conducted a national multicenter study in French pediatric gastroenterology units having treated a child (less than 18 years) presenting EoE with biological therapies between January 2015 and December 2023. The main objective was to characterize the population and the indications for prescribing biologics. The secondary goals were to assess their clinical, endoscopical and histological effects, as well as patient's tolerance, and to compare our cohort at baseline with pediatric patients from two European registers of EoE treated with conventional therapies.

Results: Thirty-six patients were prescribed 37 biologics (Omalizumab, n=1, Mepolizumab, n=6 and Dupilumab, n=30). At diagnosis, the mean age was 7.4 years (\pm 4,4) and most patients had at least one atopic comorbidity (91.7%, n=33). Failure of first-line treatments was the main reason for starting biological therapy (75.7%, n=28), prescribed as compassionate use (54.1% n= 20). Dupilumab showed significant clinical (48%, $p<0.01$) and histological (82,6%, $p<0.01$) improvement. Compared to children treated with conventional therapies, patients at baseline presented significantly more asthma, food allergies and atopic dermatitis, also more stricturing phenotype and digestive symptoms. These children seems to be younger at diagnosis. No severe side effects were reported with a follow-up of 6 to 12 months.

Conclusion: Dupilumab is the most frequently prescribed and the most effective biotherapy regarding clinical and histological remission. All biologics were well-tolerated.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, pediatric, biologics, Dupilumab, type 2 inflammation

1. Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is the most common cause of chronic esophagitis after peptic esophagitis and the main cause of dysphagia in children and young adults (1). This disease has multifactorial pathophysiology that overlaps with environmental (2–6), genetic (7,8) and immunological factors (9). EoE belongs to the type 2 inflammatory diseases family with an inflammatory response to food allergens (10). In the pediatric population, EoE symptoms are related to age, with young children presenting less specific symptoms than adolescents (*e.g.* vomiting, failure to thrive,). These patients often suffer from other type 2 inflammatory diseases such as food allergies, asthma, atopic dermatitis or allergic rhinitis which significantly alter their quality-of-life (11). These are the reasons why current research into EoE therapies is particularly focused on understanding the effects of monoclonal antibodies specifically targeting the inflammatory effectors involved in EoE pathogenesis, with known developed biological agents such as Mepolizumab or Dupilumab (12–17).

With the advent of these new therapies, we aimed to describe a French pediatric cohort of EoE patients refractory to first-line treatments and treated by biological treatments, as approved medications or for compassionate use. We recorded the outcome after biologics, evaluated their tolerance, and compared their initial characteristics with the European registers pEEr (18) and EoE CONNECT (19).

2. Methods

2.1. Study design

We conducted a multicenter retrospective study in pediatric gastroenterology units affiliated to the Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP). All patients younger than 18 years-old with a diagnosis of EoE (defined as clinical signs of esophageal dysmotility and a number of eosinophils ≥ 15 /HPF on at least one esophageal biopsy) and treated by biologics between January 2015 and December 2023 were eligible for inclusion. The exclusion criterion was Eosinophilic Gastrointestinal Disorders beyond Eosinophilic Esophagitis (non-EoE EGIDs).

2.2. Data collection

Clinical, biological, endoscopical and histological data were electronically collected using the secure and web-based application REDCap from July 2023 to March 2024. Demographical data (age, gender), medical history (date of diagnostic, associated comorbidities, previous treatment) and clinical symptoms were collected at the time of diagnosis, at initiation and at follow-up (6 to 12 months) after initiation of biologics. They included chest pain, heartburn, abdominal pain, dysphagia, food impaction, regurgitations, vomiting, nausea, eating difficulties, needing a lot of water during meal, failure to thrive, chronic cough. For each prescribed biological agent, were collected: type of molecule, date of initiation, dosage, indication chosen and reason for initiating treatment (according to the drug market authorization or Autorisation de Mise sur le Marché, AMM). Complete histological remission is defined by an eosinophilic infiltrate < 5 /HPF in all three stages of the esophagus. Partial remission is defined as a reduction in the eosinophil esophagus infiltrate between 5 and 15/HPF.

2.3. Study objectives

The main objective was to characterize the population of pediatric patients with EoE and the indications for prescribing biological therapies. We also aimed to assess the efficacy of biological treatment on clinical symptoms, endoscopic and histological findings, as well as patient's tolerance, and to compare our cohort's demographic characteristics (gender, comorbidities, symptoms and endoscopic findings at diagnosis) with pediatric patients with EoE treated with conventional therapies from the European registers pEEr and EoE CONNECT.

2.4. Statistics

Qualitative data were expressed using frequencies and percentages. Quantitative variables were described in mean and standard deviation in case of Gaussian distribution of data, tested by the Shapiro-Wilk test. Treatments and symptoms at diagnosis were compared according to patients age group (≤ 7 versus >7 years-old) using Chi-square test (or Fisher's exact test in case of expected value < 5). For patients treated by Dupilumab, variation at 6 and 12 months were evaluated using McNemar test and Wilcoxon signed and ranked tests. SAS software version 9.4® (Cary, NC, USA) was used for the analyses. Statistical comparisons with the European registers were performed using two-sided Chi-square test with GraphPad Prism 8.0 Software (San Diego, USA). A p-value < 0.05 was considered significant.

2.5. Ethics

Non opposition were obtained from all patients or their parents or legal guardians prior to enrolment. The study protocol was approved by the ethics committee of the GFHGNP (n°2023–50) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (DEC23-100)

3. Results

3.1. Characteristics of the population

Thirty-eight patients from 14 hospital centers were eligible for inclusion, with a median of two patients were per center (min: 1, max: 7). Two patients were excluded because of an Eosinophilic Gastro-Intestinal Disease and normal esophageal biopsies before initiating biological treatment (Figure 1). Among the 36 included patients, one patient received two different biological agents (Mepolizumab, then Dupilumab). At follow-up, clinical data, EREFS scores and histological data were available for 32, 31 and 30 treatments by biological agents, respectively.

At diagnosis, the mean age was 7.4 years (\pm 4.4), with a majority of male patients (75.0%, n=27) (Table 1). The majority of patients had atopic comorbidities, such as asthma, food allergy, atopic dermatitis and allergic rhinitis. Five patients (13.9%) presented four atopic comorbidities, 11 patients (30.6%) had three atopic comorbidities and 10 patients (27.8%) had two atopic comorbidities (5.6%). Only three patients had no allergic comorbidities (8.3%). Symptoms were mainly dysphagia, food impaction and feeding difficulties (Table 2). Compared to patients older than seven years, young patients had more frequent vomiting ($p=0.003$) and tended to have more regurgitations ($p=0.087$). There were no significant differences for heartburn, abdominal pain or need for large volumes of water during meals, or prescribed treatments or elimination diet between these two age groups. Endoscopic evaluation showed a median EREFS score of 3,0 [IQR 2,0 ; 4,0], and esophageal biopsies showed a median number of eosinophils/HPF of 23.3 [IQR 17,7 ; 32,7]. The vast majority were prescribed Proton Pump Inhibitors (PPIs, 97.2%, n=35) for a median duration of 33.1 months [6.0 ; 51.1], as well as budesonide (97.2%, n=35) for a median duration of 14.7 months [5.2 ; 37.0] (Table 1). Almost half of patients had empirical elimination diet (52.8%, n=19) for a median duration of 4.9 months [3,6 ; 10,9]. Failure of first-line treatments was the main reason for starting biological therapy (75.7%, n=28). As a result, the main reason for prescribing biologics was compassionate use (54.1% n=20). Symptoms and endoscopic findings present before starting the biological agent are detailed in Table 1.

3.2. Biologicals agents and follow-up

3.2.1. Omalizumab

One patient received Omalizumab starting in February 2022 to treat severe asthma, with a dosage of 600 mg every 14 days. Endoscopical assessment was performed 9.6 month after starting treatment. The EREFS score was two and zero before and after treatment, respectively. Complete histological remission was observed (0, 51 and 27 eosinophils/HPF before and 0, 0, 1 eosinophils/HPF after Omalizumab, in the proximal, mid and distal esophagus, respectively). Heartburn was reduced from once or twice a day to once a month, after treatment. This patient did not present any other symptoms associated with EoE. However, after 16 months of Omalizumab, although the number of asthma exacerbations was reduced, the worsening of the obstructive ventilatory disorder led to a switch to treatment with Dupilumab. The patient did not declare any secondary effects while receiving Omalizumab.

3.2.2. Mepolizumab

Mepolizumab was prescribed to six patients at the doses recommended for severe asthma, i.e. 40 mg monthly for patients aged from six to 11 years (n=2) and 100 mg weekly for patients older than 12 years (n=4). The mean time to endoscopic control was 6.9 months ($\pm 4,2$). Histological response was absent in three patients, complete in two and partial in one (Figure 2b). EREFS score was similar before and after treatment (median score at 2.5 before and after Mepolizumab). Median eosinophils count were 35 [18,0 ; 40,0], 37 [35,0 ; 40,0] and 18 [16,0 ; 40,0] eosinophils/HPF before and 6 [4,0 ; 15,0], 9.5 [3,0 ; 16,0] and 4 [2,0 ; 9,0] eosinophils/HPF after Mepolizumab, in the proximal, mid- and distal esophagus, respectively. Clinical efficacy was partial after six to 12 months of treatment (Figure 2b). No side effect was declared. Two patients are still treated with Mepoluzimab, which was suspended for complete remission in three patients and for treatment non-compliance in one patient.

3.2.3. Dupilumab

Thirty patients received Dupilumab at recommended doses for severe atopic dermatitis and asthma. One third (33.3%, n=10) were prescribed 200 mg every two weeks while 36.7% (n=11) had 300 mg every two weeks. For four patients (13.3%), Dupilumab was administrated weekly (300 mg for three patients and 200 mg for one patient), while five patients received Dupilumab every month (300mg for 2 and 200mg for 3 patients). The majority of patients (76.6%, n=23) started Dupilumab due to failure of previous treatments. Compassionate use was indicated in accordance with the AMM for half (n=15) of these patients, while severe asthma (26.7% n=8,) and severe atopic dermatitis (16.7%, n=5,) were the second and third indications.

In terms of overall clinical efficacy, all patients improved their symptoms after 6 to 12 months of Dupilumab (Figure 3b). Clinical improvement was significant ($p < 0.001$) with complete resolution of symptoms in almost half of patients (48.0%, n=12). Substantial improvement of food impaction ($p = 0.011$) and dysphagia ($p < 0.001$) were observed on treatment.

The endoscopic control was performed at seven months (mean $7,0 \pm 4,5$) and revealed a complete histological response for most patients, (82.6%, n=19), but was partial (8.7%, n=2,) and absent (8.7%, n=2,) for the others. The median EREFS score significantly decreased (3,0 [2,0 ; 4,0] vs. 0 [0 ; 1,5], $p < 0.001$). For each esophageal stage, significant reduction of eosinophils count before and after Dupilumab are detailed in Figure 3a.

Side effects were assessed in 26 patients and revealed good tolerance of Dupilumab for most patients, who reported no adverse effect (76,9%, n=20). Several patients reported pain at the injection site (11.5%, n=3). One patient had blepharitis (3.8%, n=1) three months after starting Dupilumab. One patient experienced a combination of abdominal pain, rash and fever after the first injection, without the need to discontinue treatment. One patient (3.8%, n=1) complained from asthenia in the days following each injection. Dupilumab is still ongoing for 25 patients (83.3%). Reasons to discontinue the treatment were complete remission (60%, n=3), poor compliance for one patient (20%, n=1) and side effect for another patient (blepharitis) (20%, n=1).

3.3. Comparison with EoE children treated with conventional therapies from European Registries

We compared our cohort with pediatric patients, who were naïve of biologics, from the two European registers, pEEr (n=582) (18) and EoE CONNECT (n=254) (19) (Table 2). Patients who required biologics in our cohort were younger at diagnosis (mean age at 7.4 (± 4.4) vs.

11.9 years ($\pm 3,9$). Patients did not differ for gender and allergic rhinitis. However, our patients displayed significantly more allergic comorbidities (food allergies, asthma and atopic dermatitis) than patients from pEEr and EoE CONNECT. Our patients reported more symptoms than those on conventional therapies including dysphagia, food impaction, vomiting, regurgitations, abdominal pain and failure to thrive (Table 2). Finally, patients requiring biologics presented more exudates ($p=0.0002$), furrows ($p=0,061$) and a more frequent stricturing phenotype ($p=0,0002$) at baseline.

4. Discussion

4.1. Main results

This study is one of the rare real-life report of eosinophilic esophagitis treated with biological agent at a national level (20–22). Atopic comorbidities were observed in the majority of patients. Biologics were indicated mainly because of the failure of previous medications and on compassionate use for half the patients. Dupilumab was used most frequently, with a dramatic efficacy on clinical symptoms, EREFS score and eosinophil count on esophageal biopsies. All biologics were well-tolerated.

4.2. Patients requiring biologics were more severe at baseline compared to biological agents-naïve pediatric patients from two European registers (pEEr, EoE CONNECT)

In our study, patients presented more atopic comorbidities and more digestive symptoms than those who did not receive biologics. Similarly to our cohort, Pelz et al. (23) found that patients with EoE and food allergy was diagnosed at a younger age (6.05 vs. 8.09 years, $p = 0.013$) and had more EoE-related symptoms compared with patients with EoE without food allergy. Furthermore, in our cohort, the level of esophageal eosinophils does not appear to be predictive of the severity of the symptoms and was not different from patients naïve from biologics from pEEr. Gender ratio was similar between the three cohorts, reflecting the absence of impact on further treatments of this parameter. In Salvatore's cohort, response to PPI therapy was better in older patients (>10 years) ($p=0.03$) which could partly explain the high non-response rate for patients with biologics in our cohort who were younger at diagnosis (18). Finally, the more severe form of EoE in our study could probably be associated with their younger age at diagnosis and so the time from diagnosis to remission. Indeed, it has been shown that the severity of EoE is linked to the duration of the disease (24). Interestingly, younger age was associated with the more frequent stricturing phenotype in our cohort (25.0%) vs. EoE CONNECT (6.2%) which could explain the greater frequency of food impactions, dysphagia and failure to thrive for patients from our series.

4.3. Dramatic positive effects of Dupilumab

Dupilumab is a human monoclonal antibody that inhibits interleukin-4 and interleukin-13 signaling pathways, which are involved in type 2 inflammation (25,26). In France, Dupilumab is currently approved for severe asthma and severe atopic dermatitis in children aged more than 12 years. Thus, this biological agent was prescribed for compassionate use in half of our French pediatric EoE cases resistant to first-line treatments, with a mean age of 11 years, the youngest of whom was two years old at start of the treatment. Besides, 50% were indicated for atopic comorbidities. This could be explained by the paucity of studies available on the effects of Dupilumab in EoE patients younger than 12 years at the time of biological treatment prescription. Spergel et al. included 45 children and adolescents treated with Dupilumab mainly for atopic comorbidities associated with EoE. Our results are consistent with this cohort

results, *i.e.* clinical and histological efficacy, with a significant reduction in EREFS score, esophageal eosinophils count, and significant improvement in symptoms in all cases. Several pediatric cases reports were fairly unanimous about the effectiveness of Dupilumab (21,27). After being approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2022 for use in EoE patients older than 12 years and weighing more than 40kg, who did not respond to 8 weeks of high-dose PPI, a survey on physicians' practices were conducted on 42 patients between 2022 and 2023 (20). The primary reasons for starting Dupilumab were the absence of response to topic corticosteroids and the poor compliance to previous treatments. In 2024, the ESPGHAN EGID working group recommends the use of Dupilumab for children older than one year and weighting over 15 kg in case of failure of conventional treatments (28). More recently, a randomized, phase III trial in children aged from 1 to 11 years confirmed the efficacy of high-dose Dupilumab (300mg once weekly) vs. placebo with a difference of esophageal eosinophils count peak of 65% between the two groups at 16 weeks ($p < 0.001$) (13). Dupilumab used with lower-dose (300mg every two weeks) was also effective compared to placebo with a reduction of 55% of the esophageal eosinophil count peak ($p < 0.001$), but did not reach significance regarding most secondary endpoints (*e.g.* clinical scores, transcriptomic changes). Interestingly, the mean age (7.1 years vs. 7.4 years in this study) and the presence of at least one atopic comorbidity (98% vs 91.7% in our cohort) were similar. The authors also detected comparable adverse effects during the treatment period (73% to 100%, vs. 76.9% in our study), which were not attributed to Dupilumab. This publication was followed by the extension of the FDA approval for Dupilumab to children from one year of age and starting from 15 kg of weight, refractory to four months of PPIs. Our study confirm in real-life conditions the efficacy and tolerance of Dupilumab in pediatric EoE patients.

Given the heterogeneity of Dupilumab dosages, we were unable to compare dosages in our cohort. Regarding tolerability, most of reported side effects were pain at the injection site without requiring to interrupt treatment. The only serious adverse reaction reported was blepharitis occurring three months after starting Dupilumab. This secondary effect appears to be rare, as it was not described in the two phase III trials conducted in adults and adolescents (12,13). However, it seems to be more frequent in patients with atopic dermatitis (29), which was also present in our patient. Our series also stress the importance of keeping a close monitoring (30) and an appropriate compliance from patients treated by Dupilumab, since EoE teenagers have been associated with low medication adherence (31), as we had to stop several biologics due to poor compliance which is much more frequent in real-life compared to randomized control studies.

4.4. Strengths and limitations

Given the small number of patients treated with Mepolizumab and Omalizumab, the results for those treatments were only descriptive. Nevertheless, concerning Mepolizumab, our results seem consistent with Assa'ad (14) and Dellon's (15) studies, who concluded to significant reductions in the number of esophageal eosinophils although complete histological remission was low (33.3%) and the lack of symptoms improvement.

While being retrospective, we conducted a prospective inclusion of 12 patients treated by Dupilumab. Nevertheless, the described efficacy of Dupilumab could have been influenced by a selection bias due to the high frequency of atopic comorbidities in our cohort. As for comparisons with the two European registers, we cannot exclude biological treatment in patients from those cohorts who have not responded to first-line treatments or who have relapsed after these studies. Another limitation is that several histological evaluations could

not be included due to inaccuracy on the anatomopathological report (which only specified > 15 Eos/HPF).

5. Conclusion

In conclusion, pediatric patients with EoE refractory to first-line treatments have more atopic comorbidities, more severe symptoms, more stricturing phenotype, and seem to be younger at diagnosis. Most of them are treated with biologics for compassionate use, pending marketing approval in France, and all were well-tolerated. Dupilumab is the most frequently prescribed and has shown to be effective in terms of clinical symptoms and histological remission. A better quality-of-life, especially for these severe EoE patients, implying less symptoms, radiological exams and endoscopies, could be an avenue of research for future studies.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Mélanie Leroy, and FIMATHO's clinical research team, including Marine Gonzalez, Sabrina Bennia, Katialine Groff, Oumaima Lmouataz for their generous support.

Key Message

Pediatric patients with EoE refractory to first-line treatments have more atopic comorbidities (asthma, food allergy and atopic dermatitis), more severe digestive symptoms, failure to thrive and more stricturing phenotype, and seem to be younger at diagnosis. Most of them are treated with biologics for compassionate use, pending marketing approval in France. Dupilumab is the most frequently prescribed and has shown to be effective in terms of clinical symptoms and histological remission with few side effects.

References

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. 2017 Apr;5(3):335-58.
2. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan L, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1084-1092.e1.
3. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):214–22.
4. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec;113(6):624–9.
5. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):32–40.
6. Jensen ET, Svane HM, Erichsen R, Kurt G, Heide-Jorgensen U, Sorensen HT, et al. Maternal and Infant Antibiotic and Acid Suppressant Use and Risk of Eosinophilic Esophagitis. *JAMA Pediatr*. 2023 Oct 30;e234609.
7. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2017 May;10(3):580–8.
8. Sleiman PMA, Wang ML, Cianferoni A, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 2014 Nov 19;5:5593.
9. Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2022 Oct;52(10):1142–56.
10. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):954–61.
11. Gómez de la Fuente E, Alobid I, Ojanguren I, Rodríguez-Vázquez V, Pais B, Reyes V, et al. Addressing the unmet needs in patients with type 2 inflammatory diseases: when quality of life can make a difference. *Front*

Allergy. 2023;4:1296894.

12. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2317–30.
13. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2024 Jun 27;390(24):2239–51.
14. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1593–604.
15. Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, Iuga A, Bookhout CE, Cortright LM, et al. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. 2023 Oct;72(10):1828–37.
16. Kliewer KL, Murray-Petzold C, Collins MH, Abonia JP, Bolton SM, DiTommaso LA, et al. Benralizumab for eosinophilic gastritis: a single-site, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep;8(9):803–15.
17. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0113483.
18. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):325–33.
19. Laserna-Mendieta EJ, Navarro P, Casabona-Francés S, Savarino EV, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. Differences between childhood- and adulthood-onset eosinophilic esophagitis: An analysis from the EoE connect registry. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2023 Mar;55(3):350–9.
20. Nguyen N, Burger C, Skirka S, White S, Smith M, Menard-Katcher C, et al. One Year Into Dupilumab: Physician and Patient Experiences in Initiating Dupilumab for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Oct 1;77(4):536–9.
21. Syverson EP, Rubinstein E. Real World Experience With Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Medical Center. *JPGN Rep*. 2022 May;3(2):e180.
22. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, Liacouras CA, Cianferoni A, Gober L, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 May 1;128(5):589–93.
23. Pelz BJ, Wechsler JB, Amsden K, Johnson K, Singh AM, Wershil BK, et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;46(11):1431–40.
24. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1230-1236.e1-2.
25. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May 4;13(5):425–37.
26. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020 May;75(5):1188–204.
27. Castro K, Arostegui D, Schwarz S, Gandhi S, Peshimam J, Rabinowitz S, et al. Histologically Remarkable Eosinophilic Esophagitis Responsive to Dupilumab in a Gastrostomy Tube-Dependent Pediatric Patient on Amino Acid Formula. *JPGN Rep*. 2022 Nov;3(4):e250.
28. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jun 24;
29. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022 Jun;36(6):820–35.
30. Buendia MA, Choksi YA, Hiremath G. Relapse of Eosinophilic Esophagitis on Dupilumab. *JPGN Rep*. 2022 Nov;3(4):e273.
31. Mehta P, Pan Z, Zhou W, Kwan BM, Furuta GT. Medication Adherence Rates in Adolescents With Eosinophilic Esophagitis Are Low and Are Associated With Health Habits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Oct 1;77(4):532–5.

Tables

Table 1 : Characteristics of the study population at the time of initiation of biological therapy

		Patients (N=37)
Demographics		
Age at EoE diagnosis (year)		
• mean ± SD		7.4 (± 4.4)
• median [IQR]		7.5 [3.0 ; 11.0]
Male gender		27 (75.0)
Comorbidities		
Atopic dermatitis		17 (47.2)
Food allergy		23 (63.9)
Asthma		26 (72.2)
Allergic rhinitis		14 (38.9)
Chronic urticaria		1 (2.8)
Esophageal atresia		1 (2.8)
Previous treatments		
Medications		
PPIs		35 (97.2)
▪ Median duration, (months) [IQR]		33.1 [6.0 ; 51.1]
▪ Reason to stop		
○ Failure		24 (92.3)
○ Relapse under treatment		1 (3.8)
○ Non-compliance		1 (3.8)
Budesonide		35 (97.2)
▪ Median duration, (months) [IQR]		14.7 [5.2 ; 37.0]
▪ Reason to stop		
○ Failure		21 (70.0)
○ Relapse under treatment		6 (20.0)
○ Non-compliance		1 (3.3)
○ Success		1 (3.3)
○ Side effects		1 (3.3)
Fluticasone		5 (13.9)
▪ Median duration, (months) [IQR]		5.6 [2.0 ; 5.9]
▪ Reason to stop		
○ Failure		4 (100.0)
Prednisone		3 (8.3)
▪ Median duration, (months) [IQR]		2.0 [1.7 ; 7.0]
▪ Reason to stop		
○ Failure		2 (66.7)
○ Success		1 (33.3)
Diets		
Elementary diet		6 (16.7)
▪ Median duration, (months) [IQR]		3.4 [0.6 ; 18.7]
▪ Reason to stop		
○ Failure		2 (33.3)
○ Non-compliance		1 (16.7)
○ Success		1 (16.7)
○ Side effects		2 (33.3)
Empirical elimination diet (2, 4 ou 6 food elimination diet)		19 (52.8)
▪ Median duration, (months) [IQR]		4,9 [3,6 ; 10,9]
▪ Reason to stop		
○ Failure		9 (81.8)
○ Non-compliance		2 (18.2)
Symptoms		
Dysphagia		17 (45.9)
Food impactions		16 (43.2)
Heartburn		15 (40.5)
Vomiting		12 (32.4)
Feeding difficulties		11 (29.7)
Needing of large volumes of water during meals		10 (27.0)
Failure to thrive		9 (24.3)
Abdominal pain		8 (21.6)
Chronic cough		4 (10.8)

Nausea	3 (8.1)
Regurgitations	3 (8.1)
Chest pain	2 (5.4)
No symptom	1 (2.7)
Endoscopic findings	
Peak of eosinophils/HPF, median, [IQR]	
▪ Proximal ¹	21.5 [5 ; 40]
▪ Mid ²	38 [25 ; 47]
▪ Distal ¹	37 [15 ; 50]
Eosinophils median [IQR] ²	29 [19.7 ; 45]
EREFS score median [IQR] ³	3,0 [2,0 ; 4,0]
Biological therapy	
Mean time between diagnosis and starting biological agent (months) ± SD	47.8 ± 26.9
Biological therapies prescribed :	
▪ OMALIZUMAB	1 (2.7)
▪ MEPOLIZUMAB	6 (16.2)
▪ DUPILUMAB	30 (81.1)
Reason to start biological therapy:	28 (75.7)
▪ Previous treatment failure	1 (2.7)
▪ Side effects of previous treatments	6 (16.2)
▪ Allergic comorbidities necessitating biological therapy	2 (5.4)
▪ Frequent relapse	
Indication for biological therapy declared in accordance with drug market authorization AMM:	20 (54.1)
▪ Compassionate use	10 (27.0)
▪ Asthma	5 (13.5)
▪ Atopic dermatitis	2 (5.4)
▪ Asthma and atopic dermatitis	

Values are presented as number (%) unless otherwise as indicated.

Abbreviations : EoE, eosinophilic esophagitis ; EREFS, edema, rings, exudates, furrows and stricture ; HPF, high power field ; ICS, inhaled-corticosteroids ; IQR, inter-quartile range ; PPIs, proton pump inhibitors ; SD, standard deviation.

¹ Calculated on 26 patients

² Calculated on 25 patients

³ Calculated on 29 patients

Table 2 : Comparison of the study population with children receiving conventional therapies from the 2 European registers.

	EOSINO BIO (N=36)	pEEr (N=582)	p	EoE Connect (N=254)	p
Demographics					
Age at EoE diagnosis (year)					
• mean ± SD	7.4 (± 4.4)			11.9 (± 3.9)	N/A
• median [IQR]	7.5 [3.0 ; 11.0]	10.5 [5.7 ; 17.3]	N/A		
Male gender (%)	27 (75.0)	355/582 (61,0)	0.09	206 (84.1)	0.44
Comorbidities					
Atopic dermatitis	17 (47.2)	153 (26,3)	0.006	57 (22.4)	0.0014
Food allergy	23 (63.9)	187 (32,1)	< 0.0001	N/A	N/A
Asthma	26 (72.2)	151 (25,9)	< 0.0001	79 (31.1)	< 0.0001
Allergic rhinitis	14 (38.9)	203 (34,9)	0.6	124 (48.8)	0.3
Symptoms at diagnosis					
Food impaction	24 (66.6)	99 (17.0)	< 0.0001	111 (46.1)	0.009
Dysphagia	21 (58.3)	145 (25.0)	< 0.0001	141 (58.5)	0,7
Vomiting	17 (47.2)	93 (16.0)	< 0.0001	47 (19.5)	< 0.0001
Regurgitations	12 (33.3)	N/A	N/A	24 (10.0)	< 0.0001
Abdominal pain	12 (33.3)	87 (15.0)	0.0035	33 (13.7)	0.0016
Failure to thrive	12 (33.3)	76 (13.0)	0.0007	26 (10.8)	0.0001
Endoscopic findings at diagnosis					
Peak of eosinophils/HPF, median [IQR]					
▪ Proximal	20 [13 ; 40] ¹	43 [40 ; 51]		N/A	N/A
▪ Mid	20 [15 ; 40] ²	40 [36 ; 49]	N/A	N/A	N/A
▪ Distal	25 [15 ; 40] ³	45 [37 ; 65]			
EREFS score median ± IQR	3.0 ± 1,0 ⁴	N/A	N/A	3,0 ± 2,0 ⁶	N/A
Edema	14 (43,8) ⁴	N/A	N/A	N/A	N/A
Ring	11 (34,4) ⁴	134 (23.0)	0.3	N/A	N/A
Exudate	21 (67,7) ³	221 (38.0)	0.0002	N/A	N/A
Furrows	20 (64,5) ³	187 (32.0)	0,06	N/A	N/A
Stricture	9 (27,3) ⁵	N/A	N/A	16 (6,9)	0,0002

Values are presented as number/total number (%) unless otherwise as indicated.

Abbreviations: EoE, eosinophilic esophagitis; EREFS, edema, rings, exudates, furrows and stricture; hpf, high power field; IQR, inter-quartile range; SD, standard deviation; N/A: not applicable or not available.

Missing data:

¹ Calculated on 30 patients,

² Calculated on 29 patients,

³ Calculated on 31 patients,

⁴ Calculated on 32 patients,

⁵ Calculated on 33 patients

⁶ Calculated on 210 patients

Figures and legends

Figure 1: Flowchart of the study population. Abbreviations: EGID, Eosinophilic Gastrointestinal Diseases.

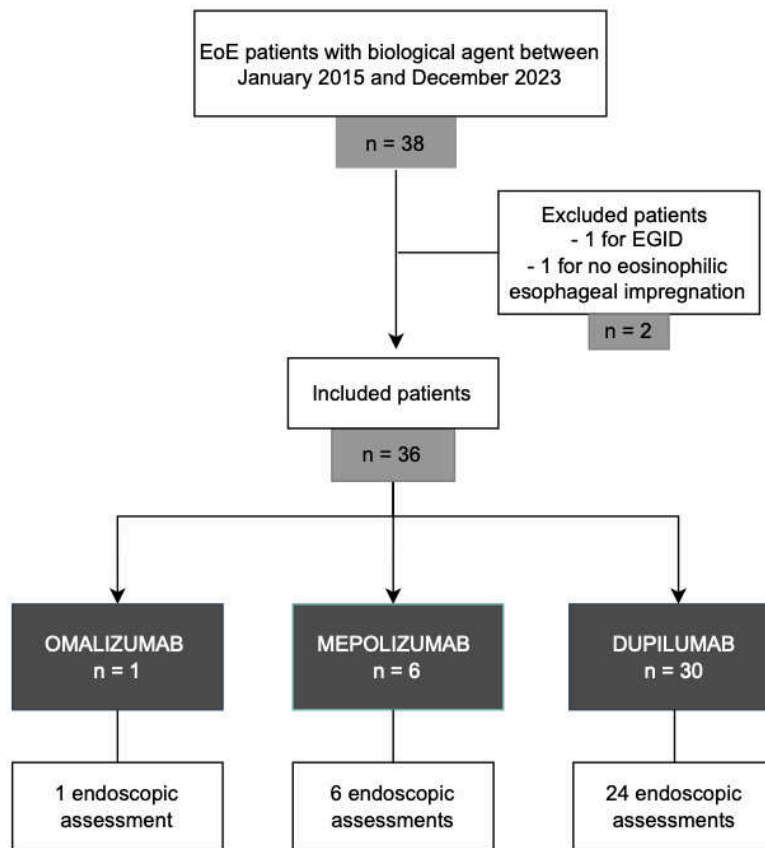


Figure 2 : Effects of Mepolizumab on EoE a) Eosinophils count per HPF at the proximal, mid- and distal esophagus, b) clinical symptoms, before and 6 to 12 months after initiating Mepolizumab. Abbreviations: HPF, high power field.

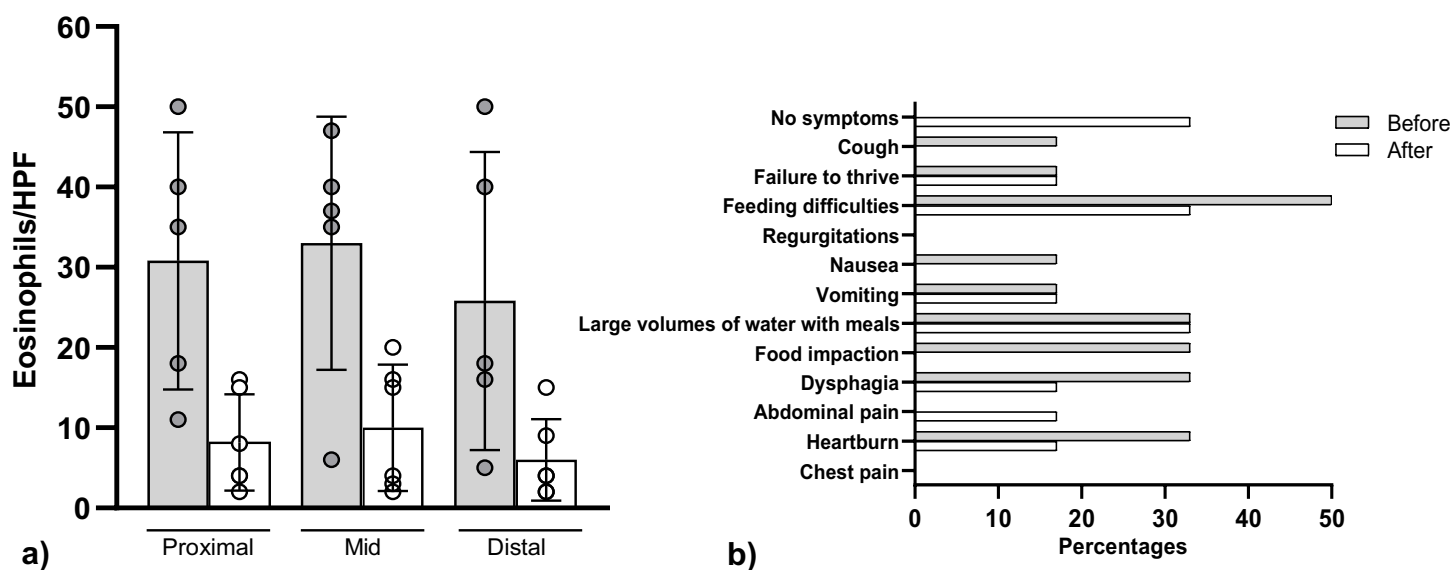
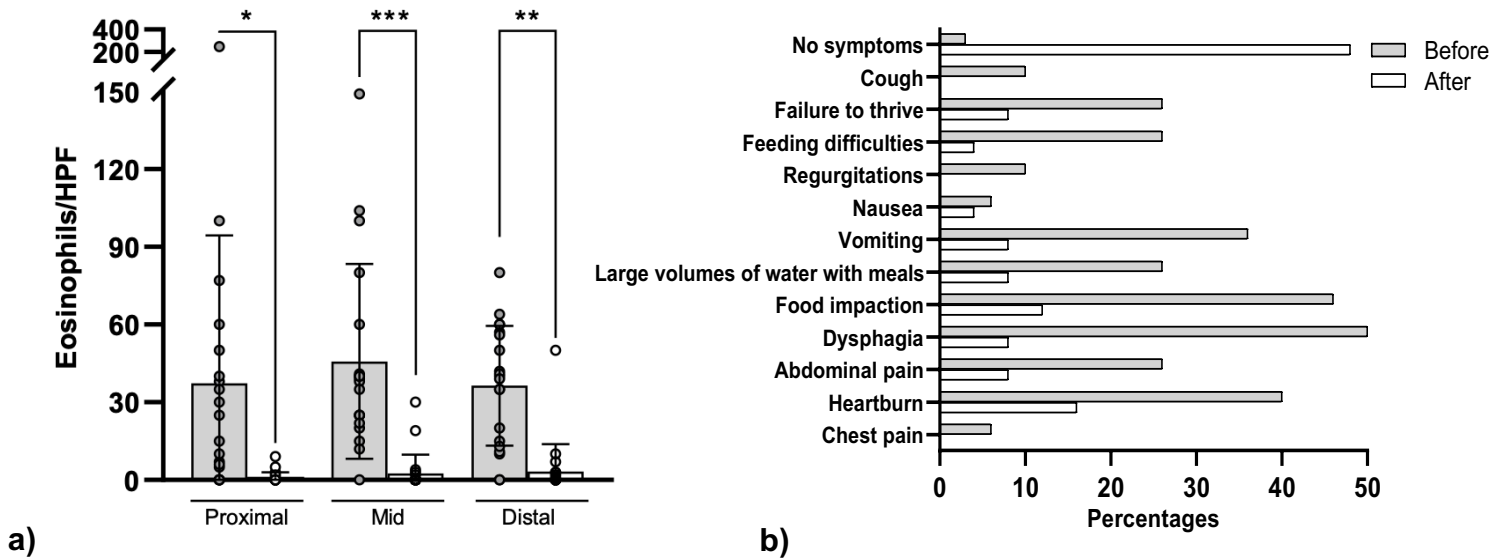


Figure 3 : Effects of Dupilumab on EoE a) Eosinophils count per HPF at the proximal, mid- and distal esophagus, *p=0.001, **p=0.0001, ***p<0.0001, b) clinical symptoms, before and 6 to 12 months after initiating Dupilumab, food impaction : p=0.011 ; dysphagia : p=0.0005. Abbreviations: EREFS, edema, rings, exudates, furrows, stenosis; HPF, high power field.



AUTEURE : Nom : SOUDANT

Prénom : Juliette

Date de soutenance : 25/09/2024

Titre de la thèse : Recours aux biothérapies dans l'œsophagite à éosinophiles : étude pédiatrique observationnelle française (EOSINOBI0).

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Pédiatrie, Option Pneumologie pédiatrique

Mots-clés : Œsophagite à éosinophiles, pédiatrie, biothérapie, Dupilumab.

Contexte : Actuellement, aucune biothérapie n'a d'AMM en France dans l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique (EoE). Pour les patients réfractaires aux traitements conventionnels de première ligne, l'utilisation compassionnelle des anticorps monoclonaux dans l'EoE augmente considérablement mais leur expérience reste limitée.

Méthode : Nous avons mené une étude multicentrique au sein du G.F.H.G.N.P. incluant des patients âgés de moins de 18 ans avec un diagnostic d'EoE et traités par biothérapie entre janvier 2015 et décembre 2023. L'objectif principal était de caractériser la population ainsi que les indications de prescription des biothérapies dans l'EoE. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs effets sur les symptômes cliniques, les résultats endoscopiques et histologiques, la tolérance des patients et de comparer notre population avec des enfants de deux registres européens traités par des traitements conventionnels.

Résultats : Trente-six patients ont reçu trente-sept biothérapies (OMALIZUMAB, n=1, MEPOLIZUMAB, n=6 et DUPILUMAB, n=30). Au moment du diagnostic, l'âge moyen était de 7,4 ans ($\pm 4,4$) et la plupart des patients avait au moins une comorbidité atopique (91,7%, n=33). L'échec des traitements de première intention était la principale raison de l'instauration d'une biothérapie (75,7%, n=28), prescrite dans le cadre d'un usage compassionnel (54,1% n=20). Le DUPILUMAB montrait une amélioration significative des symptômes cliniques (48%, $p = 0,0009$) et histologiques (82,6%, $p < 0,0001$). Par rapport aux enfants non traités par biothérapies, les patients de notre cohorte présentaient plus d'asthme ($p < 0,0001$), d'allergies alimentaires ($p < 0,0001$) et de dermatite atopique ($p < 0,01$). Les patients sous biothérapies présentaient plus souvent une sténose de l'œsophage au moment du diagnostic ($p = 0,0002$) avec plus de symptômes digestifs (blocages alimentaires ($p < 0,01$), douleurs abdominales ($p < 0,01$), régurgitations ($p < 0,0001$), vomissements ($p < 0,0001$), retard de croissance ($p < 0,001$)). Les enfants semblaient également plus jeunes au diagnostic d'EoE. Pour la plupart des patients, les biothérapies étaient toutes bien tolérées entre 6 et 12 mois après le début du traitement. On déclarait un cas de blépharite sous DUPILUMAB.

Conclusion : Le DUPILUMAB est la biothérapie la plus fréquemment prescrite et a montré son efficacité en termes de rémission clinique et histologique dans l'EoE pédiatrique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs : Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE,
Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Léa TRAN