

Profil-Eo : modélisation multimodale prédictive des phénotypes d'œsophagite à éosinophiles dès l'initiation du parcours de soin ; un enjeu actuel d'une médecine éclectique de demain

Introduction

L'allergologie concernera 4 milliards d'individu à l'horizon de 2025 et est considérée au 4^e rang des maladies chroniques de l'OMS (Organisme Mondial de la Santé). Ces pathologies sont donc en constante évolution et nécessite une prise en charge active. L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie de description récente, d'évolution constante, avec une prévalence estimée entre 31-55/100 000 habitants. C'est actuellement la 2^{ème} de dysphagie et la 1^{ère} cause de gastroentéropathie éosinophilique la plus fréquente. Elle est définie comme une inflammation et une infiltration de polynucléaires à éosinophiles limitée à l'œsophage. On retrouve un terrain atopique dans plus de 50% des patients souffrants d'EoE. Selon certains auteurs, l'EoE représenterait la dernière marche de cette 'trajectoire atopique' avec l'évocation de plusieurs phénotypes de la maladie.

L'EoE peut concerner tous les âges avec des symptômes variables allant du reflux, douleurs abdominales au blocage alimentaire avec des conséquences comme l'anorexie et la perte de poids dans les cas les plus sévères par sténose œsophagienne. Son diagnostic est évoqué cliniquement et affirmé par endoscopie digestive avec une histologie retrouvant plus de 15 éosinophiles/Champs à fort grossissement (CFG).

Sa physiopathologie est encore incomplètement comprise aujourd'hui avec une hypothèse multifactorielle prédominante : une part environnementale extérieure suspectée en lien avec les diagnostics d'EoE (aéroallergènes, pollution et allergènes alimentaires), une part constitutionnelle (altération de barrière œsophagienne et prédisposition génétique), une dysbiose du microbiote œsophagien et, de manière non négligeable, un impact du système immunitaire majeur avec une inflammation de type T2. On retrouve de multiples acteurs impliqués, donc beaucoup sont partagés avec l'atopie, les éosinophiles, les mastocytes, les lymphocytes, interleukines, ...). De nombreuses zones d'ombres persistent malgré tout pour mieux appréhender cette physiopathologie et nécessitent une meilleure compréhension.

Actuellement la prise en charge de l'EoE n'est pas orientée sur ces phénotypes et suit les recommandations nationales et internationales avec l'utilisation d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP), corticostéroïdes déglutis (CSD) et régime d'éviction alimentaire. Dans un second temps des biothérapies peuvent être envisagés dans des centres de compétences (CHU Rouen Allergologie/Gastroentérologie/Pédiatrie).

Nos précédents travaux <https://doi.org/10.1016/j.reval.2022.103271>, <https://doi.org/10.1016/j.reval.2023.103385>, <https://doi.org/10.1016/j.reval.2024.103837> ont montré un taux de rémission aux IPP seuls de 15% au sein des patients atopiques comparé à > 60% chez les patients non atopiques insistant sur l'intérêt de 'phénotyper' les patients dès le début du diagnostic via le développement d'un modèle de prédiction précoce multimodales pour améliorer leur prise en charge et tendre à une médecine personnalisée de demain.

Explication

Ce travail a plusieurs objectifs :

- *Pronostic* : identifier des marqueurs tissulaires prédictifs et évaluer le score EoEHSS (et ses composantes) pour prédire la réponse au traitement de 1^{ère} intention et optimiser au mieux leur traitement pour obtenir une rémission histologique la plus précoce possible avec le traitement le plus adapté
- *Diagnostic* : étudier l'impact environnemental de l'EoE avec le fait d'étudier les corrélations entre pics polliniques, facteurs environnementaux (pollutions, autres données d'ATMO Normandie – Données publiques, et allergènes alimentaires – Pr Achamrah) et l'incidence de l'EoE.
- *Technologique* : développer un modèle prédictif multimodale parcimonieux (score clinico-endosco-po-biologico-histologique) pour anticiper l'évolution et optimiser la prise en charge des patients dès le diagnostic, à savoir la première endoscopie.

Ce projet est centré sur la cohorte *Profil-Eo* monocentrique (2021/0363/OB & 2024/0318/OB), multiservices (Allergologie/Gastroentérologie/Pédiatrie) du CHU de Rouen. Malgré le caractère cohorte monocentrique, il est apparu que cette cohorte représente la cohorte multimodale la plus conséquente au niveau national. Actuellement cette cohorte représente environ 150 patients avec un suivi actif. Les 89 premiers patients représentent l'échantillon d'entraînement pour le deuxième échantillon représenté par les patients suivants pour la mise à l'épreuve du modèle statistique.

Ce travail est multimodal et consiste à développer ce modèle/score multimodale parcimonieux, en collaboration avec le service de Biostatistiques du CHU de Rouen. Pour cela il faut, au préalable déterminer quels sont les facteurs pertinents pour intégrer ce modèle avec l'ensemble de nos variables cliniques, biologiques, environnementales, endoscopique et anatomopathologiques (*cf. image 1*). Cette dernière étape est innovante avec la réalisation de multiples immunomarquages (IHC) automatisée sur tissus histologiques œsophagiens, qui pour certains ont été développée sur ce tissu pour cette maladie (*cf. image 2*). Cela a permis de développer une méthodologie standardisée, automatisée et reproductible à l'avenir avec le développement d'un modèle de comptage automatisée pour certains marqueurs.

Perspective :

Les perspectives de ce travail sont multiples et impactantes :

- Améliorer en premier lieu la prise en charge du patient permettant une guérison plus rapide et l'absence de conséquence au long terme à travers une prise en charge holistique et personnalisée **de précision** pour chaque patient (développement d'un hôpital de jour dédié).
- Développer une nouvelle thématique de recherche au sein du CHU de Rouen sur l'EoE.
- Développer une technologie innovante multimodale dans l'ère du temps de l'intelligence artificielle avec l'automatisation des techniques.
- Positionner le CHU de Rouen comme un acteur majeur Normand et Français dans la prise en charge de cette maladie de façon pluridisciplinaire.
- Pourvoyeurs de perspectives de réutilisation avec un objectif : d'améliorer la compréhension et l'impact de l'environnement dans cette maladie pour envisager une 'veille sanitaire' sur le territoire normand concernant les aéroallergènes et envisager une thématique de recherche sur la santé alimentaire dans cette thématique.

Annexe 1. Schéma multimodale des variables d'intérêts à évaluer sur la cohorte d'entrainement puis de validation dans le cadre du projet Profil-Eo

ANATOMOPATHOLOGIE

Tumorothèque d'anatomopathologie CHU Rouen®

- Score EoEHSS
- Système immunitaire et implication :
 - LcT : CD3, Foxp3, +/- OX40L
 - Interleukines type T2 : IL4,5,13
 - Mastocytes : tryptase, CD117
- Microenvironnement : TSLP, éotaxine-3
- Atteinte de la fonction barrière : E-Cadhérine

BIOLOGIE

Laboratoire d'immunologie

En phase active et de remission
Taux initial et prédictivité de la réponse aux traitements

- Pertinence des IgE totales, Éosinophiles (G/L)
- EDN (ThermoFischer®) – *partenariat de demande matériels*

IMPACT ENVIRONNEMENT

- Polluant : CO, NO, Ozone, PM10, PM2,5 **ATMO Normandie®**
- Pneumallergènes : indices polliniques, [c] polliniques **ATMO Normandie®**

CLINIQUE

- Score EEsAI-PRO (travail de traduction)
- Score DSQ
- Score de qualité de vie : PEESS v2.0, PedQL



ENDOSCOPIE

- Score EREFS

Annexe 2. Schéma de procédure de l'étude des marqueurs en immunohistochimie.



Coupe au microtome

Coupe à 5µm

Réalisation des immunohistochimies

- Étape de **déparaffinage** (72°C)
- Étape de **pré-traitement** = (démasquage des sites antigéniques)
 - Solution de pré-traitement CC1
 - **Chaleur (95°C, variable) – Ph8 (variable)**
- Étape de **marquage** (36°C):
 - **Dépose de l'anticorps primaire** (durée variable selon Ac)

Kit ULTRAVIEW™ DAB

 - Inhibition des peroxydases endogènes (H2O2)
 - Incubation de l'Ac II^{aire} couplé HRPO
 - Dépôt chromogène DAB et d'H2O2
 - ➔ formation de précipités marron : coloration
 - Activateur métallique
- Étape de **contre-coloration** (Hématoxyline et Bluing Reagent)
- Étape de **lavage, rinçage et déshydratation**
- Etape de **montage** (Tissue-Tek Prisma®)

BenchMark
ULTRA®

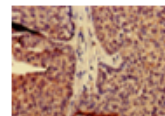


Mise au point des Anticorps (en amont)

Modulation sur différents paramètres
Chaleur, Ph, Temps de dépose de l'Ac I^{aire}, Nature du diluant

Essai sur :

- Tissus spécifiques (forte [c])
- Tissus œsophagiens



Validation après double lecture selon des critères de
présences anatomopathologiques

SI :

- LcT (CD3) 1/200; LTReg (Foxp3) *prédilué*
- Mastocytes (CD117/KIT) 1/50 et tryptase 1/200
- IL5 1/100, IL13 1/100
- CPA (CD11c) *prédilué*

Fonction barrière :

- E-cadhérine 1/200
- Claudine-1 1/200
- Occludine 1/100
- Calpaïne-14 1/100

Environnement œsophagien :

- eotaxine-3 1/100
- TSLP 1/50

➔ Méthode automatisée, objective et reproductible