



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Mécanismes de l'œsophagite à éosinophile et implications thérapeutiques

Pathomechanisms of eosinophilic esophagitis and the therapeutic implications

J.-C. Caubet

Unité d'allergologie pédiatrique, hôpitaux universitaires de Genève, rue Willy-Donzé 6, 1205 Genève, Suisse

Reçu le 7 février 2019 ; accepté le 7 février 2019

Mots clés : Œsophagite à éosinophiles ; Biologiques ; Allergie ; Traitement

Keywords: Eosinophilic esophagitis; Biologics; Allergy; Treatment

L'œsophagite à éosinophiles (OaE) est une maladie inflammatoire chronique de l'œsophage, marquée histologiquement par une inflammation à prédominance éosinophiles [1]. Depuis quelques années, la pathogenèse de cette maladie relativement fréquente est étudiée de manière intensive. Les mécanismes sous-jacents restent incomplètement élucidée, mais des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques ont été incriminés [2].

L'intégrité de la muqueuse œsophagienne semble jouer un rôle important dans cette maladie. Des anomalies de l'expression des protéines qui participent à son intégrité (desmoglérine et fillagrine) ont été retrouvées [3]. En outre, un reflux gastroœsophagien (RGO) potentiellement associé, peut également altérer cette barrière. Le lien entre OaE et RGO est complexe, puisque le RGO peut imiter l'OaE, mais également coexister ou y contribuer, et vice versa [4]. Le traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP) a longtemps constitué la première étape du diagnostic de l'OaE afin d'écarter un RGO. Toutefois, une rémission induite par des IPP a été montrée dans un sous-groupe de patients avec des caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques d'OaE (sans nécessairement un RGO associé) [5]. Cette entité nommée « éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP » est virtuellement indiscernable de l'OaE, même au niveau moléculaire [6]. Des études ont montré qu'environ 50 % (23–83 %) des patients souffrant d'OaE répondent aux IPP histologiquement et cliniquement [7]. Les IPP peuvent être bénéfiques soit par réduction de la production d'acide chez les patients avec un RGO associé, soit par des effets

anti-inflammatoires [8,9]. Basé sur ces données récentes, les IPP sont inclus comme possible traitement de première ligne dans les guidelines internationales sur l'OaE [1].

Un faisceau d'indices suggère fortement une cause allergique sous-jacente à l'OaE. En effet, des études épidémiologiques ont révélé une incidence élevée (70–80 %) de maladies atopiques concomitantes (asthme, rhinite allergique, eczéma), ainsi que des sensibilisations IgE aux allergènes associées [10]. L'apparition d'OaE à un aliment après résolution de l'allergie IgE-médiée à ce même aliment, en particulier chez les patients traités par immunothérapie orale, apporte également un argument supplémentaire pour une cause allergique [11]. Des variations saisonnières des symptômes suggèrent également fortement une implication des aéroallergènes chez une minorité de patients [12]. Mais l'élément parlant le plus en faveur d'une cause allergique, reste l'excellente efficacité du régime alimentaire chez les patients souffrant d'OaE, avec une rémission chez plus de 90 % des patients mis sous diète élémentaire [13]. Des régimes plus restreints basés sur les aliments les plus fréquemment incriminés peuvent être proposés [13]. L'utilisation d'endoscopies répétées peut permettre d'identifier le ou les différents aliments en cause. Les régimes d'élimination restent une option de traitement de première ligne efficace, dont les avantages mais également les nombreux inconvénients, sont à discuter avec le patient. En effet, ce régime est souvent difficile à conduire et n'est pas dénué de risques, en particulier de carences alimentaires.

L'inflammation allergique jouant un rôle majeur dans cette maladie, les corticoïdes topiques ont trouvé toute leur place en tant que possible traitement de première ligne. Plusieurs études ont en effet confirmé l'efficacité des corticoïdes topiques,

Adresse e-mail : jean-christoph.caubet@hcuge.ch

induisant une rémission histologique [14]. Le fluticasone et le budésonide ont été les plus étudiés, et différentes formes de ces médicaments sont proposés. Toutefois, les symptômes récidivent souvent après l'arrêt du traitement [15]. A noter que les antihistaminiques et les anti-leukotriènes n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement de cette pathologie.

Les récentes avancées de nos connaissances des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents, ont permis l'évaluation de nombreuses thérapies ciblant ces voies moléculaires. Ainsi, un profil de cytokines caractérisées par une réponse de type T_H2 (comprenant interleukines (IL)-4, IL-5, and IL-13) exagérée à des antigènes divers a été suggérée [16,17]. L'IL-5 jouant un rôle central dans cette maladie, le mepolizumab et reslizumab ont été évalués [18–21]. Les résultats des études sont prometteurs avec une réduction du nombre d'éosinophiles tissulaires et sanguins chez l'enfant et l'adulte [18–21]. Toutefois, il n'y a pas de données montrant une réduction significative des symptômes cliniques. Le dosage et la fréquence d'administration, mais également les critères de sélection et l'absence de scores de symptômes cliniques fiables peuvent être des explications [22]. Des études sont encore nécessaires pour confirmer ou infirmer l'utilité de ce traitement dans cette pathologie. Une augmentation de l'expression de TNF-alpha a été retrouvée dans l'épithélium de l'œsophage [16]. L'infliximab (anti-TNF) a été évalué dans une étude et n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes ou au niveau histologique [23]. Basé sur la forte association avec l'atopie et les sensibilisations IgE-médiée associées, ainsi que l'augmentation de la densité des lymphocytes B et du nombre de mastocytes portant des IgE, l'efficacité des anti-IgE a été testée [22]. Bien qu'une première étude ait suggéré un effet bénéfique, le manque d'efficacité retrouvé dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo suggère que cibler les IgE ne soit pas la solution pour traiter les patients souffrant d'OaE [24,25]. Finalement l'IL-13 joue un rôle majeur dans l'OaE et le QAX576 a montré des effets bénéfiques dans le traitement de l'OaE, qui doivent à présent être confirmés par d'autres études [26]. Enfin de nombreux biologiques sont en cours de développement et d'évaluation et sont prometteurs pour le traitement de ces patients, qui est parfois très complexe.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022–33 [e10].
- [2] Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940–1.
- [3] Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:269–80.
- [4] Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.

- [5] Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–7.
- [6] Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:524–31.
- [7] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335–58.
- [8] Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic esophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824–32.
- [9] Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1312–9.
- [10] O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333–45.
- [11] 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* 2014;113:624–9.
- [12] Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:461–9.
- [13] Arias A, Gonzalez-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* 2014;146:1639–48.
- [14] Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82.
- [15] Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2194–9.
- [16] 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;108:954–61.
- [17] Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292–300.
- [18] Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312–9.
- [19] Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21–30.
- [20] Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593–604.
- [21] Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(63):456–63 [e1-3].
- [22] Ko E, Chehade M. Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55:205–16.
- [23] Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425–7.
- [24] Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–9.
- [25] Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015;10:e0113483.
- [26] Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500–7.