



HAL
open science

Immunothérapie orale et oesophagite à éosinophile

P. Dumond, A. Divaret-Chauveau

► **To cite this version:**

P. Dumond, A. Divaret-Chauveau. Immunothérapie orale et oesophagite à éosinophile. Revue française d'allergologie, 2019, 59 (3), pp.237-238. 10.1016/j.reval.2019.02.207 . hal-03486308

HAL Id: hal-03486308

<https://hal.science/hal-03486308v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Mots clefs : immunothérapie orale, oesophagite à éosinophile

Keywords: oral immunotherapy, eosinophilic esophagitis

Introduction

Le traitement conseillé en cas d'allergie alimentaire (AA) a longtemps été le maintien du régime d'éviction. Cependant depuis plus d'une dizaine d'années, l'immunothérapie alimentaire s'est développée, modifiant la prise en charge de l'AA en permettant d'augmenter la tolérance alimentaire, avec parfois une guérison. Il s'agit d'une thérapie prometteuse pour les patients souffrant d'AA. Elle est représentée principalement par l'immunothérapie orale (ITO), plus accessoirement par l'immunothérapie sublinguale (ITSL), alors que l'immunothérapie épicutanée est en cours d'étude (EPIT). L'ITO est recommandée depuis peu et reste une pratique réservée à des centres spécialisés, en raison du risque de réactions allergiques qui représente le principal effet indésirable. La survenue d'une oesophagite à éosinophile (OE) représente un autre effet secondaire possible de l'ITO.

Ainsi la survenue d'une OE au cours d'une ITO est décrite depuis maintenant une dizaine d'années. Les aliments concernés sont le lait, l'œuf et l'arachide, pour lesquels une ITO est le plus souvent réalisée.

Symptômes et délai d'apparition

Les symptômes de l'OE sont principalement des douleurs abdominales, des vomissements, un reflux, une anorexie, une dysphagie, des douleurs thoraciques. Ils peuvent varier selon l'âge, avec le plus souvent chez le nourrisson des difficultés alimentaires, chez l'enfant d'âge scolaire des vomissements et des douleurs abdominales, et chez l'adolescent, une dysphagie avec douleur thoracique voire des impactions alimentaires.

En cas d'OE au cours d'une ITO, les symptômes sont similaires mais peuvent parfois être plus atypiques.

Le délai d'apparition est variable. Les symptômes peuvent survenir après quelques jours voire plusieurs semaines seulement [1] ou le plus souvent de façon retardée de quelques mois à plus d'un an, voire plusieurs années, alors que les patients ont atteint la phase de maintenance de l'ITO depuis longtemps. En 2016, Echeverria-Zudaire et col décrivent 2 patients présentant une OE pendant la phase d'escalade des doses et 6 autres qui développent une OE, voire une gastroentérite ou une colite à éosinophiles pour 2 patients, dans un délai médian de 29 mois (15-48 mois) [2].

Dans le cadre des ITO à l'arachide couplées à un traitement par Omalizumab, il est possible que ce traitement adjuvant masque les symptômes digestifs initiaux, et permettent de poursuivre l'ITO en induisant à terme une OE [3].

Prévalence

La première étude à établir une prévalence de l'OE dans l'ITO est celle de Sanchez Garcia et col en 2012, en décrivant 3 observations d'OE sur 110 ITO au lait, soit une prévalence de 2,72 % [4].

En 2014, Lucendo réalise une méta-analyse et trouve une prévalence de 2,7% (IC 95% [1,7-4]) (5).

Dans la publication de 2016 d'Echeverria-Zudaire et col, 8 patients (6,25%) sur 128 ayant bénéficié d'une ITO au lait ou à l'œuf présentaient une infiltration à éosinophiles, dont 6 (5,45%) une OE isolée. [2].

Cependant la prévalence de l'OE dans l'ITO est probablement sous-estimée. Petroni et col ont réalisé une revue de la littérature, reprenant les études sur l'ITO, pour évaluer la fréquence des troubles digestifs évocateurs d'OE ou de gastroentérite à éosinophiles. Des troubles digestifs peuvent survenir en cours d'ITO chez environ 30% des patients, et l'ITO est souvent arrêtée sans réaliser d'endoscopie digestive. Une OE était confirmée chez 5,3% des patients, avec un arrêt de l'ITO attribué au diagnostic d'OE ou à des symptômes évocateurs chez 5,6% des patients [6].

Traitement

Le traitement habituellement proposé est la reprise du régime d'éviction. On observe en général une réversibilité rapide des symptômes d'OE [1] et le diagnostic d'OE liée à l'ITO est en général posé sur l'amélioration endoscopique après la reprise du régime.

Cependant les ITO sont souvent proposées à des patients présentant un risque anaphylactique, parfois à de petites quantités de l'aliment. Aussi, la survenue d'une OE en cours d'ITO pose la question de la balance bénéfice - risque entre l'arrêt complet de l'ITO ou le maintien de la consommation de l'aliment, ne serait-ce qu'à de petites quantités. En effet, la reprise de l'éviction a été suivie pour certains patients de nouveaux accidents anaphylactiques en raison de la perte de la tolérance acquise.

Ainsi Echeverria Zudaire et col ont proposé chez 5 de leurs patients avec OE un traitement par anti-acide seul (3 patients : 2 rémissions, 1 refus du contrôle endoscopique) ou associé à de la Fluticasone déglutie (2 patients : 1 rémission, 1 persistance d'OE), tout en poursuivant la consommation de l'aliment. Devant ces résultats, ils proposent d'envisager d'abord un traitement par IPP et/ou Fluticasone avant de discuter la reprise de l'éviction en cas de persistance de l'OE [2].

D'autre part, Leung et col suggèrent la possibilité de tolérer du lait cuit dans des préparations chez des patients présentant une OE induite par les protéines de lait de vache, ce qui permettrait d'améliorer l'acceptabilité du régime, sa compliance et la qualité de vie des patients. Sur les 15 patients étudiés, ingérant du lait cuit pendant 6 semaines, 11 patients restaient en rémission histologique (73%), alors que 4 présentaient une récurrence de l'OE [7].

Mais l'OE serait-elle présente avant l'ITO ?

L'absence d'endoscopie préalable avant l'initiation de l'ITO ne permet pas de vérifier l'absence d'infiltration éosinophilique de l'œsophage, et de ce fait d'affirmer que l'OE est apparue à cause de l'ITO. Certains ont décrit des observations d'OE s'améliorant avec l'arrêt de l'ITO mais

récidivant à distance [3] ou ne s'améliorant pas avec l'arrêt. Aussi il est souvent impossible de savoir s'il s'agit d'une conséquence ou d'une exacerbation d'une OE sous-jacente et infraclinique.

Wright et col ont étudié les résultats des biopsies digestives réalisées chez 21 patients adultes allergiques à l'arachide avant d'envisager une ITO: 3/21 soit 14 % avaient plus de 15 éosinophiles par grand champ, certains avaient également une infiltration à éosinophiles sur d'autres localisations digestives [8]. Cela conforte l'idée qu'une proportion non négligeable de personnes présentant une allergie IgE médiée ont une OE infra-clinique avant même de débiter une ITO.

Conclusion

L'ITO peut se compliquer d'une OE, avec parfois un délai assez long. Cela suggère la nécessité de suivre les patients ayant bénéficié d'une ITO au long cours et de les prévenir du risque d'OE. La prévalence de l'OE survenant au cours d'une ITO est probablement sous-estimée, en l'absence d'endoscopie digestive avant l'arrêt des ITO pour troubles digestifs. Enfin la présence d'une OE infraclinique est possible chez les patients souffrant d'allergie alimentaire IgE médiée, et nécessite de rechercher des symptômes évocateurs avant l'initiation d'une ITO.

Déclarations de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- [1] Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(5):539-41.
- [2] Echeverria-Zudaire LA, Fernandez-Fernandez S, Rayo-Fernandez A, Munoz-Archidona C, Cheva-Rodriguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(6) : 531-6.
- [3] Burk CM, Dellon ES, Steele PH, Virkud YV, Kulis M, Burks AW, Vickery BP. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(2) : 498-501.
- [4] Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Martinez-Gomez ML, Ibanez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4) : 1155-7.
- [5] 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(6) : 624-9.
- [6] Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(3) :237-40.
- [7] Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, Hesterberg PE. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5) : 1215-6.
- [8] Whright BL, Fernandez-Becker NQ, Kambham N, Purington N, Tupa D, Zhang W, Rank MA, Kita H, Shim KP, Bunning BJ, Doyle AD, Jacobsen EA, Boyd S, Tsai M, Maecker H, Manohar M, Galli SJ,

Nadeau KC, Chinthrajah RS. Baseline Gastrointestinal Eosinophilia Is Common in Oral Immunotherapy Subjects With IgE-Mediated Peanut Allergy. *Front Immunol.* 2018; 22(9) : 2624.

Mots clefs : immunothérapie orale, oesophagite à éosinophile

Keywords: oral immunotherapy, eosinophilic esophagitis

Introduction

Le traitement conseillé en cas d'allergie alimentaire (AA) a longtemps été le maintien du régime d'éviction. Cependant depuis plus d'une dizaine d'années, l'immunothérapie alimentaire s'est développée, modifiant la prise en charge de l'AA en permettant d'augmenter la tolérance alimentaire, avec parfois une guérison. Il s'agit d'une thérapie prometteuse pour les patients souffrant d'AA. Elle est représentée principalement par l'immunothérapie orale (ITO), plus accessoirement par l'immunothérapie sublinguale (ITSL), alors que l'immunothérapie épicutanée est en cours d'étude (EPIT). L'ITO est recommandée depuis peu et reste une pratique réservée à des centres spécialisés, en raison du risque de réactions allergiques qui représente le principal effet indésirable. La survenue d'une oesophagite à éosinophile (OE) représente un autre effet secondaire possible de l'ITO.

Ainsi la survenue d'une OE au cours d'une ITO est décrite depuis maintenant une dizaine d'années. Les aliments concernés sont le lait, l'œuf et l'arachide, pour lesquels une ITO est le plus souvent réalisée.

Symptômes et délai d'apparition

Les symptômes de l'OE sont principalement des douleurs abdominales, des vomissements, un reflux, une anorexie, une dysphagie, des douleurs thoraciques. Ils peuvent varier selon l'âge, avec le plus souvent chez le nourrisson des difficultés alimentaires, chez l'enfant d'âge scolaire des vomissements et des douleurs abdominales, et chez l'adolescent, une dysphagie avec douleur thoracique voire des impactions alimentaires.

En cas d'OE au cours d'une ITO, les symptômes sont similaires mais peuvent parfois être plus atypiques.

Le délai d'apparition est variable. Les symptômes peuvent survenir après quelques jours voire plusieurs semaines seulement [1] ou le plus souvent de façon retardée de quelques mois à plus d'un an, voire plusieurs années, alors que les patients ont atteint la phase de maintenance de l'ITO depuis longtemps. En 2016, Echeverria-Zudaire et col décrivent 2 patients présentant une OE pendant la phase d'escalade des doses et 6 autres qui développent une OE, voire une gastroentérite ou une colite à éosinophiles pour 2 patients, dans un délai médian de 29 mois (15-48 mois) [2].

Dans le cadre des ITO à l'arachide couplées à un traitement par Omalizumab, il est possible que ce traitement adjuvant masque les symptômes digestifs initiaux, et permettent de poursuivre l'ITO en induisant à terme une OE [3].

Prévalence

La première étude à établir une prévalence de l'OE dans l'ITO est celle de Sanchez Garcia et col en 2012, en décrivant 3 observations d'OE sur 110 ITO au lait, soit une prévalence de 2,72 % [4].

En 2014, Lucendo réalise une méta-analyse et trouve une prévalence de 2,7% (IC 95% [1,7-4]) (5).

Dans la publication de 2016 d'Echeverria-Zudaire et col, 8 patients (6,25%) sur 128 ayant bénéficié d'une ITO au lait ou à l'œuf présentaient une infiltration à éosinophiles, dont 6 (5,45%) une OE isolée. [2].

Cependant la prévalence de l'OE dans l'ITO est probablement sous-estimée. Petroni et col ont réalisé une revue de la littérature, reprenant les études sur l'ITO, pour évaluer la fréquence des troubles digestifs évocateurs d'OE ou de gastroentérite à éosinophiles. Des troubles digestifs peuvent survenir en cours d'ITO chez environ 30% des patients, et l'ITO est souvent arrêtée sans réaliser d'endoscopie digestive. Une OE était confirmée chez 5,3% des patients, avec un arrêt de l'ITO attribué au diagnostic d'OE ou à des symptômes évocateurs chez 5,6% des patients [6].

Traitement

Le traitement habituellement proposé est la reprise du régime d'éviction. On observe en général une réversibilité rapide des symptômes d'OE [1] et le diagnostic d'OE liée à l'ITO est en général posé sur l'amélioration endoscopique après la reprise du régime.

Cependant les ITO sont souvent proposées à des patients présentant un risque anaphylactique, parfois à de petites quantités de l'aliment. Aussi, la survenue d'une OE en cours d'ITO pose la question de la balance bénéfice - risque entre l'arrêt complet de l'ITO ou le maintien de la consommation de l'aliment, ne serait-ce qu'à de petites quantités. En effet, la reprise de l'éviction a été suivie pour certains patients de nouveaux accidents anaphylactiques en raison de la perte de la tolérance acquise.

Ainsi Echeverria Zudaire et col ont proposé chez 5 de leurs patients avec OE un traitement par anti-acide seul (3 patients : 2 rémissions, 1 refus du contrôle endoscopique) ou associé à de la Fluticasone déglutée (2 patients : 1 rémission, 1 persistance d'OE), tout en poursuivant la consommation de l'aliment. Devant ces résultats, ils proposent d'envisager d'abord un traitement par IPP et/ou Fluticasone avant de discuter la reprise de l'éviction en cas de persistance de l'OE [2].

D'autre part, Leung et col suggèrent la possibilité de tolérer du lait cuit dans des préparations chez des patients présentant une OE induite par les protéines de lait de vache, ce qui permettrait d'améliorer l'acceptabilité du régime, sa compliance et la qualité de vie des patients. Sur les 15 patients étudiés, ingérant du lait cuit pendant 6 semaines, 11 patients restaient en rémission histologique (73%), alors que 4 présentaient une récurrence de l'OE [7].

Mais l'OE serait-elle présente avant l'ITO ?

L'absence d'endoscopie préalable avant l'initiation de l'ITO ne permet pas de vérifier l'absence d'infiltration éosinophilique de l'œsophage, et de ce fait d'affirmer que l'OE est apparue à cause de l'ITO. Certains ont décrit des observations d'OE s'améliorant avec l'arrêt de l'ITO mais

récidivant à distance [3] ou ne s'améliorant pas avec l'arrêt. Aussi il est souvent impossible de savoir s'il s'agit d'une conséquence ou d'une exacerbation d'une OE sous-jacente et infraclinique.

Wright et col ont étudié les résultats des biopsies digestives réalisées chez 21 patients adultes allergiques à l'arachide avant d'envisager une ITO: 3/21 soit 14 % avaient plus de 15 éosinophiles par grand champ, certains avaient également une infiltration à éosinophiles sur d'autres localisations digestives [8]. Cela conforte l'idée qu'une proportion non négligeable de personnes présentant une allergie IgE médiée ont une OE infra-clinique avant même de débiter une ITO.

Conclusion

L'ITO peut se compliquer d'une OE, avec parfois un délai assez long. Cela suggère la nécessité de suivre les patients ayant bénéficié d'une ITO au long cours et de les prévenir du risque d'OE. La prévalence de l'OE survenant au cours d'une ITO est probablement sous-estimée, en l'absence d'endoscopie digestive avant l'arrêt des ITO pour troubles digestifs. Enfin la présence d'une OE infraclinique est possible chez les patients souffrant d'allergie alimentaire IgE médiée, et nécessite de rechercher des symptômes évocateurs avant l'initiation d'une ITO.

Déclarations de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- [1] Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(5):539-41.
- [2] Echeverria-Zudaire LA, Fernandez-Fernandez S, Rayo-Fernandez A, Munoz-Archidona C, Cheva-Rodriguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(6) : 531-6.
- [3] Burk CM, Dellon ES, Steele PH, Virkud YV, Kulis M, Burks AW, Vickery BP. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(2) : 498-501.
- [4] Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Martinez-Gomez ML, Ibanez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4) : 1155-7.
- [5] 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(6) : 624-9.
- [6] Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(3) :237-40.
- [7] Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, Hesterberg PE. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5) : 1215-6.
- [8] Whright BL, Fernandez-Becker NQ, Kambham N, Purington N, Tupa D, Zhang W, Rank MA, Kita H, Shim KP, Bunning BJ, Doyle AD, Jacobsen EA, Boyd S, Tsai M, Maecker H, Manohar M, Galli SJ,

Nadeau KC, Chinthrajah RS. Baseline Gastrointestinal Eosinophilia Is Common in Oral Immunotherapy Subjects With IgE-Mediated Peanut Allergy. *Front Immunol.* 2018; 22(9) : 2624.