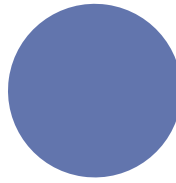


AU SUJET DE L'AUTEUR

Mary Sherlock, MB BCh BAO, PhD, FRCPC

La D^{re} Mary Sherlock est gastroentérologue pédiatrique et professeure associée à l'Université McMaster, à Hamilton. Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'University College Dublin, en Irlande. Elle a fait une formation complémentaire en gastro-entérologie pédiatrique au sein de l'hôpital SickKids de Toronto. Elle est titulaire d'un doctorat en épidémiologie clinique de l'Université de Toronto. Les intérêts cliniques et de recherche de la D^{re} Sherlock sont axés sur l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique et les maladies inflammatoires de l'intestin pédiatriques. Elle est directrice de la clinique de l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique au sein de l'hôpital pour enfants McMaster, à Hamilton.





LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES

INTRODUCTION

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) a été pour la première fois reconnue en tant qu'entité distincte au début des années 1990. Elle a été décrite par Alex Straumann¹ qui avait identifié 10 enfants présentant des « symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) » résistants avec caractéristiques endoscopiques typiques et éosinophilie œsophagienne, et chez qui les symptômes tout comme l'éosinophilie œsophagienne avaient disparu avec une formulation diététique élémentaire. Alors qu'autrefois l'OeE était une maladie rare, elle est de plus en plus diagnostiquée dans le monde, avec un taux d'incidence estimé entre 5 et 10 pour 100 000 individus². Bien qu'elle soit largement considérée comme un trouble inflammatoire de type Th-2, parfois déclenché par des allergènes alimentaires, un nombre croissant de publications évoquent le rôle des aéroallergènes dans cette maladie^{3,4}. La prise en charge de la maladie demande une étroite collaboration entre les spécialistes de la gastro-entérologie et de l'allergie. Au moins la moitié des patients qui en sont atteints souffrent d'autres troubles allergiques, notamment de rhinite allergique, d'asthme, d'eczéma, et certains présentent également des allergies alimentaires à médiation IgE. L'évaluation et la prise en charge des sensibilités aux aéroallergènes sont essentielles, car l'ingestion d'aéroallergènes peut être un facteur contributif de l'œsophagite à éosinophiles, et de nombreux patients remarquent une exacerbation saisonnière de leurs symptômes⁵.

DIAGNOSTIC DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES

Un diagnostic d'OeE est établi lorsque plus de 15 éosinophiles/champ à fort grossissement (hpf) sont détectés dans les biopsies œsophagiennes d'un patient présentant des symptômes de dysfonctionnement œsophagien, après avoir écarté la présence d'une éosinophilie œsophagienne causée par d'autres facteurs. D'autres caractéristiques histologiques doivent également être observées, telles que la présence d'un épaississement de la couche des cellules basales, d'une couche superficielle d'éosinophiles et d'éventuels microabcès à éosinophiles. Les symptômes peuvent varier en fonction du moment d'apparition de la maladie. Ce sont notamment des nausées, des vomissements, des brûlures d'estomac, des douleurs abdominales, une dysphagie et une impaction alimentaire^{6,7}. Les vomissements et l'aversion pour la nourriture peuvent être plus courants chez les très jeunes enfants, alors que des troubles plus classiques tels que la dysphagie et l'impaction alimentaire sont généralement observés chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes⁸. Les caractéristiques endoscopiques devraient être décrites à l'aide du score EoE-EREFS (score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles) qui caractérise l'œdème, les anneaux œsophagiens, les exsudats, les stries longitudinales et les sténoses⁹.

Jusqu'à une époque relativement récente, il était recommandé de procéder à une évaluation diagnostique après un essai de traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), afin d'exclure la présence d'une éosinophilie œsophagienne causée par un éventuel RGO⁷. Cependant, on sait aujourd'hui qu'une proportion importante de patients présentent une OeE répondant au traitement par IPP¹⁰. Par conséquent, les lignes directrices diagnostiques les plus récentes de la conférence AGREE n'incluent plus l'obligation de soumettre les patients à un essai de traitement par IPP avant l'évaluation endoscopique, car cette stratégie ne permet pas de distinguer un RGO d'une OeE répondant aux IPP⁶.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les traitements de l'EoE visent à soulager les symptômes, à diminuer l'inflammation et à prévenir les complications, principalement le développement de sténoses¹¹.

Il existe deux grandes approches thérapeutiques : 1) diététique (régimes d'élimination) ou 2) médicamenteuse (inhibiteurs de la pompe à protons et stéroïdes topiques ingérés). Des dilatations peuvent également être nécessaires pour la prise en charge des sténoses œsophagiennes. L'institut de l'association américaine de gastro-entérologie et le groupe de travail mixte sur les paramètres de pratique en matière d'allergie et d'immunologie (AGA-JTF) ont proposé une ligne directrice pour la prise en charge de l'OeE et étudient les stratégies diététiques et médicales^{3,12}.

Prise en charge diététique - Régimes d'élimination

Les régimes d'élimination sont fréquemment utilisés pour traiter l'OeE. Le régime d'élimination le plus efficace est une formule alimentaire élémentaire, grâce à laquelle on observe des taux de rémission allant jusqu'à 90 %¹³. Malgré sa grande efficacité, ce régime est rarement utilisé, sauf chez les très jeunes enfants, en raison de la formule à base d'acides aminés qui est peu appétissante et du besoin régulier d'utiliser une sonde nasogastrique. Une formule alimentaire élémentaire est souvent un traitement de longue durée et nécessite de multiples procédures endoscopiques pour tenter d'identifier le ou les aliments déclencheurs. Une approche plus populaire est l'utilisation de régimes d'élimination empiriques basés sur les allergènes alimentaires les plus courants.

Parmi les régimes d'élimination empiriques, le régime d'élimination de six aliments est le plus efficace avec des taux de rémission d'environ 70 % chez les adultes et les enfants¹⁴⁻¹⁶. Les allergènes alimentaires les plus courants chez les enfants sont le lait, suivi du blé, des œufs, du soja et des arachides¹⁵, alors que chez les adultes, les allergènes alimentaires les plus courants sont le blé, suivi du lait, des œufs, du soja et des arachides¹⁴.

Le régime d'élimination de six aliments est assez contraignant. Certains médecins choisissent donc de commencer par un régime d'élimination du lait, car le lait est l'allergène alimentaire le plus fréquemment identifié. Dans une étude, une atténuation des

symptômes et une amélioration des caractéristiques endoscopiques et histologiques (avec un nombre d'éosinophiles < 15/hpf) ont été observées chez un peu plus de 50 % des enfants¹⁷.

Une stratégie intéressante consistant en une approche progressive de l'élimination des aliments a été proposée par Molina-Infante et coll. Dans leur « étude prospective 2-4-6 », les participants, incluant des adultes (n = 105) et des enfants (n = 25), ont commencé par supprimer 2 aliments (le lait et les céréales contenant du gluten). Cette stratégie a permis à 43 % des patients⁵⁶ de parvenir à une rémission clinique et histologique. Les patients qui n'étaient pas en rémission sont passés à un régime d'élimination de 4 aliments (supprimant aussi les œufs et les légumineuses, y compris le soja, les lentilles, les pois chiches, les haricots, les pois et les arachides). Ceux pour qui le régime d'élimination de 4 aliments avait échoué sont passés à un régime d'élimination de 6 aliments, qui consistait à éliminer aussi tous les fruits de mer et les poissons. Des taux de rémission de 60 % et de 79 % ont été observés dans les groupes de 4 et 6 aliments, respectivement. Le lait a été identifié comme l'un des antigènes déclencheurs chez 52 % des participants, et le gluten chez 16 %. Un total de 28 % des patients étaient sensibles à la fois au gluten et au lait. Chez 33 % des enfants et 18 % des adultes, le lait était le seul allergène alimentaire¹⁸.

Dans tous les régimes d'élimination, il est préférable de réévaluer les résultats endoscopiques lorsque de nouveaux aliments sont inclus, car il existe *une faible corrélation* entre les symptômes et l'activité histologique de la maladie¹⁹. L'élimination d'un groupe spécifique d'aliments devrait être poursuivie au moins 6 semaines²⁰ et certains spécialistes suggèrent même une durée plus longue. Le besoin de répéter les endoscopies est un inconvénient majeur des stratégies d'élimination alimentaire, qui entraîne une absence au travail des parents et des patients adultes, des jours d'école manqués, la nécessité d'une anesthésie générale (chez les enfants) et un risque général accru associé à la répétition des examens. Dans ma pratique, je vise à réaliser un examen après 8 semaines. De plus, la petite enfance est une période critique du développement oromoteur. L'interruption de ce processus peut mener à des problèmes d'alimentation importants et à des aversions alimentaires²¹. Chez les enfants plus âgés et les adolescents, un régime d'élimination peut avoir une incidence significative sur la qualité de vie²².

Pour tout enfant ou adulte qui suit un régime d'élimination, l'intervention d'un diététicien agréé est très importante. Ce dernier peut expliquer le régime d'élimination au patient, tout en s'assurant que ce régime n'entraîne pas de carences en micronutriments. Il y a lieu de surveiller l'état nutritionnel et la croissance chez tous les patients qui sont soumis à une restriction alimentaire.

TRAITEMENT MÉDICAL

Traitement par inhibiteurs de la pompe à protons

De nombreux patients adultes et pédiatriques présentent une réponse histologique au traitement par IPP. Une méta-analyse et une évaluation systématique de 33 études publiées (188 participants pédiatriques; 431 participants adultes) ont montré un soulagement des symptômes chez 60,8 % des patients (IC de 95 %, 48,3 %-72,2 %). Une rémission histologique a été observée chez 50,5 % des participants (IC de 95 %, 42,4 %-58,7 %). Les auteurs ont noté une hétérogénéité significative entre les études, ainsi qu'un biais de publication dans les études rapportant une réponse histologique, ce qui indiquait le besoin d'interpréter avec prudence les résultats de la méta-analyse²³. Dans la littérature, il n'existe aucune recommandation claire sur la posologie des IPP. Toutefois, selon une étude prospective menée auprès de patients adultes, la majorité des patients qui avaient obtenu une rémission histologique en prenant 40 mg d'oméprazole 2 fois par jour pendant 8 semaines sont restés en rémission histologique lorsque la dose a été réduite à 40 mg par jour²⁴.

Le mécanisme d'action potentiel du traitement par IPP dans l'éosinophilie œsophagienne (en plus de l'activité antisécrétoire) a été étudié. Une étude multicentrique du transcriptome de l'OeE portant sur des gènes impliqués dans la chimiotaxie des éosinophiles (CCL26 [éotaxine-2]), des mastocytes (CPA3) ainsi

que des gènes codant pour des molécules barrière (DSG1) et des gènes intervenant dans le remodelage tissulaire (POSTN) a montré que la signature moléculaire inflammatoire était **réversible** sous un traitement par IPP²⁵.

Étant donné le profil d'innocuité relatif et la facilité d'utilisation, certains patients peuvent préférer ce traitement avant d'essayer les stéroïdes topiques ingérés ou les régimes d'élimination³.

Stéroïdes topiques ingérés

Le budésonide ingéré (généralement à l'aide d'un nébuliseur pour obtenir une suspension visqueuse) et la fluticasone ingérée (à l'aide d'un aérosol doseur) se sont avérés efficaces pour le traitement des patients pédiatriques et adultes²⁶⁻²⁸. Un essai à double insu et double placebo comparant la fluticasone ingérée et le budésonide ingéré sous forme de suspension visqueuse a démontré une efficacité similaire des deux médicaments²⁹. Pour augmenter la durée de contact du médicament avec la muqueuse de l'œsophage, les patients ne doivent ni manger ni boire pendant les 30 minutes qui suivent l'administration, mais ils peuvent se rincer la bouche afin de prévenir une candidose œsophagienne.

Les doses de stéroïdes topiques ingérés suggérées pour les patients adultes et pédiatriques ont été proposées dans la recommandation de consensus 2011⁷:

Budésonide : dose recommandée pour les enfants < 10 ans, 1 mg par jour; pour les enfants > 10 ans et les adultes, 2 mg par jour.

Fluticasone : dose suggérée pour les enfants, 88 à 440 µg 2 à 4 fois par jour; posologie pour les adultes : 440 à 880 µg 2 fois par jour.

Technique : aspirer directement (sans utilisation d'un embout) une bouffée dans la bouche et avaler. Ne pas respirer avant d'avoir ingéré la dose. Administrer une deuxième bouffée après 15 secondes. Un schéma posologique typique est de 2 bouffées (250 µg par bouffée) ingérées deux fois par jour. Le patient ne doit ni manger ni boire pendant les 30 minutes qui suivent l'administration.

Durée du traitement : il n'existe aucune recommandation claire sur la durée du traitement ou la posologie en ce qui concerne l'utilisation à long terme de stéroïdes topiques ingérés. Selon la littérature, les symptômes et l'activité histologique sont susceptibles de réapparaître lors de l'arrêt du traitement.

Plus récemment, des essais évaluant une forme orodispersible de budésonide ont été menés auprès de patients adultes, tant pour le traitement d'induction que pour le traitement d'entretien^{30,31}. L'essai évaluant le traitement d'entretien a montré que les taux de rémission à 48 semaines s'élevaient à 73,5 % pour la posologie à 0,5 mg deux fois par jour, et à 75 % pour la posologie à 1 mg deux fois par jour. Le taux de rémission clinico-histologique s'élevait à près de 60 %, et le taux de rémission histologique était

légèrement supérieur à 90 % chez les patients traités par budésonide orodispersible, à 1 mg 2 fois par jour pendant 6 semaines, par rapport aux patients traités par placebo³². Environ 16 % des patients ont développé une candidose orale. Ce médicament est devenu le premier traitement approuvé pour l'OeE et il est actuellement disponible pour les patients adultes au Canada.

Traitements d'entretien

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie chronique qui réapparaît à l'arrêt du traitement. L'inflammation œsophagienne non traitée étant susceptible d'entraîner une maladie fibro-sténotique, on peut envisager un traitement d'entretien⁴. Pour les patients chez qui on a identifié les aliments déclencheurs, il est préférable de continuer à éviter ces aliments. Cette solution est particulièrement utile dans la mesure où elle écarte le besoin d'ingérer des stéroïdes topiques, mais il peut être difficile d'y adhérer, surtout pour les patients adultes³³. Quelques études ont évalué le traitement continu par stéroïdes topiques ingérés et ont montré des taux de rémission plus élevés chez les patients qui poursuivaient ce traitement par rapport aux patients qui utilisaient un placebo ou ne prenaient aucun médicament^{34,35}. La ligne directrice de l'AGA-JTF recommande que les patients obtenant une rémission sous traitement par stéroïdes topiques le **continuent** sous forme de traitement d'entretien³. Des orientations supplémentaires sur la posologie et l'utilisation chez les enfants seront utiles dans les publications ultérieures.

Suppression surrénale

La prise d'un traitement par stéroïdes soulève des préoccupations quant au risque de suppression surrénale. Les symptômes d'une suppression surrénale ne sont pas spécifiques et sont notamment des nausées, une léthargie, une diminution de la réactivité (c'est-à-dire une altération de l'état de conscience). Ils sont également susceptibles de mettre le pronostic vital en jeu en cas de crise surrénale. Bien qu'il existe des lignes directrices sur le dépistage de l'insuffisance surrénale chez les patients asthmatiques sous corticostéroïdes à long terme³⁶, il n'y a aucune ligne directrice pour les patients atteints d'OeE qui prennent un traitement par stéroïdes. Pour les patients qui continuent à utiliser quotidiennement des stéroïdes topiques, les cliniciens peuvent envisager le dépistage de la suppression surrénale par un dosage annuel du taux de cortisol matinal (à 8 heures). Le dépistage de la suppression surrénale chez les patients atteints d'OeE n'est pas réalisé systématiquement par les médecins traitants³⁷. Plusieurs études, souvent de petite taille, ont montré une diminution des taux de cortisol tôt le matin et de moins bons tests de stimulation de l'ACTH chez les patients sous traitement prolongé par corticostéroïdes topiques^{38,39}. Malgré le risque de suppression surrénale, une insuffisance surrénale avérée (après un test de stimulation de l'ACTH) a été identifiée chez seulement 5 patients lors d'une étude plus vaste menée auprès de 106 patients, qui prenaient tous des stéroïdes supplémentaires pour d'autres affections atopiques. Des taux de cortisol anormaux ont été observés tôt le matin chez un plus grand nombre de patients de

ce groupe à un certain moment du suivi⁴⁰. Néanmoins, étant donné que les corticostéroïdes sont souvent utilisés pendant de longues périodes ou dans le cadre de traitements répétés, et que de nombreux patients prennent d'autres types de traitements par stéroïdes pour des affections atopiques concomitantes, il est important de tenir compte de cet éventuel effet indésirable, d'autant plus que les conséquences potentielles d'une crise surrénale avérée peuvent être désastreuses.

Dilatation endoscopique

Des dilatations peuvent être nécessaires chez les patients présentant une sténose fibreuse. Elles peuvent être réalisées par endoscopie thérapeutique ou par radiologie interventionnelle. Selon une analyse rétrospective portant sur 509 patients traités dans un seul centre, 164 patients (32 %) ont eu besoin d'une dilatation sur une période de suivi de 12 ans, et près de 60 % des patients en ont eu besoin de plusieurs⁴¹.

Surveillance de la réponse au traitement

La réponse au traitement est déterminée par une réévaluation endoscopique et histologique. Chez les enfants, elle requiert généralement une anesthésie générale. Les endoscopies répétées sont inconfortables pour le patient et sa famille, et utilisent les ressources de l'hôpital. Des examens moins effractifs sont à l'étude, et l'endoscopie transnasale, qui se pratique sans sédation, est utilisée dans certains centres aux États-Unis pour les patients pédiatriques et adultes^{42,43}. L'endoscope est très fin (6 mm) et, selon les patients adultes, une endoscopie transnasale est plus tolérable qu'une endoscopie standard, les deux examens étant réalisés

sans sédation⁴⁴. Pour les enfants, l'utilisation de casques de réalité virtuelle les aide à mieux tolérer l'examen⁴⁵.

D'autres tests moins effractifs de l'activité de la maladie sont notamment le test œsophagien du fil et de la cytoéponge ingérée. Une étude multicentrique a évalué ce test effectué durant une heure chez des patients adultes (n = 60) et pédiatriques (n = 74). Les niveaux de diverses protéines dérivées des éosinophiles obtenus grâce au test du fil étaient comparables aux valeurs obtenues à partir de biopsies de la muqueuse. Il y avait également une bonne corrélation avec l'aspect de la muqueuse examinée par endoscopie. Les résultats obtenus avec le test du fil ont permis de distinguer l'œsophagite à éosinophiles « active » de l'œsophagite à éosinophiles « inactive ». Plus de 90 % des parents et des patients adultes ont déclaré qu'ils préféraient le test du fil à l'examen endoscopique standard⁴⁶. Le test de la cytoéponge est moins effractif qu'une endoscopie standard et consiste à ingérer une capsule de gélatine contenant une éponge à mailles. Le test peut être effectué au chevet du patient. Une étude menée auprès d'adultes a montré qu'il existait une bonne corrélation entre les numérations d'éosinophiles obtenues avec l'éponge et celles obtenues à partir de biopsies de la muqueuse⁴⁷.

ORIENTATIONS FUTURES

Les approches thérapeutiques pourraient changer dans le futur. Des agents biologiques ciblant les cytokines intervenant dans la voie inflammatoire de l'OeE sont en cours d'évaluation, ainsi que de nouvelles formules des traitements existants. Des méthodes de suivi moins effractives sont souhaitables, mais en dehors du cadre d'un

essai clinique, elles ne sont pas encore disponibles au Canada. Lors du choix des traitements, une collaboration étroite avec le patient et sa famille est essentielle pour faciliter une prise de décision commune et augmenter les chances d'observance du plan de traitement.

Références :

1. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(33):1419-29.
2. Arias A, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(11):1069-82.
3. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1776-86.
4. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319-32 e3.
5. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):224-8 e1.
6. 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.* 2018;155(4):1022-33 e10.
7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3-20 e6; quiz 1-2.
8. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640-8.
9. 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.* 2013;62(4):489-95.
10. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):110-7.
11. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(4):840-51.
12. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1789-810 e15.
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(7):1639-48.
14. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1451-9 e1; quiz e14-5.
15. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):145-9.
16. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):797-804.
17. Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KA, Chen L, Makhija M, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021.
18. Molina-Infante J, Arias A, 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.* 2018;141(4):1365-72.
19. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):581-90 e4.
20. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):41-7.
21. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics.* 2010;126(3):e672-7.
22. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):308-16.
23. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):13-22 e1.
24. Gomez-Torrijos E, Garcia-Rodriguez R, Castro-Jimenez A, Rodriguez-Sanchez J, Mendez Diaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):534-40.
25. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):187-97.
26. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):66-76 e3.
27. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1381-91.
28. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1111-9.
29. 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.* 2019;157(1):65-73 e5.
30. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74-86 e15.
31. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1672-85 e5.
32. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74-86 e15.
33. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1756-62.
34. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1187-97.

35. Dellon ES, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Budesonide Oral Suspension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021.
36. Issa-El-Khoury K, Kim H, Chan ES, Vander Leek T, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):9.
37. Bose P, Kumar S, Nebesio TD, Li C, Hon EC, Atkins D, et al. Adrenal Insufficiency in Children With Eosinophilic Esophagitis Treated With Topical Corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):324-9.
38. Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, Barkey JL. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:49.
39. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr*. 2016;170:240-5.
40. Hsu S, Wood C, Pan Z, Rahat H, Zeitler P, Fleischer D, et al. Adrenal Insufficiency in Pediatric Eosinophilic Esophagitis Patients Treated with Swallowed Topical Steroids. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2017;30(3):135-40.
41. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Outcomes of Esophageal Dilation in Eosinophilic Esophagitis: Safety, Efficacy, and Persistence of the Fibrostenotic Phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):206-13.
42. Friedlander JA, DeBoer EM, Soden JS, Furuta GT, Menard-Katcher CD, Atkins D, et al. Unsedated transnasal esophagoscopy for monitoring therapy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(2):299-306 e1.
43. Nguyen N, Lavery WJ, Capocelli KE, Smith C, DeBoer EM, Deterding R, et al. Transnasal Endoscopy in Unsedated Children With Eosinophilic Esophagitis Using Virtual Reality Video Goggles. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(12):2455-62.
44. Kadayifci A, Atar M, Parlar S, Balkan A, Koruk I, Koruk M. Transnasal endoscopy is preferred by transoral endoscopy experienced patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(1):27-31.
45. Scherer C, Sosensky P, Schulman-Green D, Levy M, Smith C, Friedlander J, et al. Pediatric Patients' and Parents' Perspectives of Unsedated Transnasal Endoscopy in Eosinophilic Esophagitis: A Qualitative Descriptive Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):558-62.
46. Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, Gonsalves N, Katcher PM, Gupta S, et al. One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1614-25.
47. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, et al. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1538-44.