

DOI 10.4267/2042/44365

ÉOSINOPHILIE**Oesophagite à éosinophiles : une maladie d'actualité***Eosinophilic esophagitis: a current disease**Denise-Anne Moneret-Vautrin, Jean-Marie Renaudin, Etienne Beaudouin*

Faculté de Médecine de Nancy

Service d'Allergologie, Maison Médicale Saint-Jean, 31 rue Thiers, F-88000 Epinal

Réseau Allergo-Vigilance 15 rue du Bois de la Champelle, F-54500 Vandoeuvre-les-Nancy

anne.moneret-vautrin@ch-epinal.fr

Résumé

L'œsophagite à éosinophiles est définie comme une maladie chronique, médiée par des réponses immunologiques à des antigènes (allergènes), caractérisée cliniquement par les symptômes liés à un dysfonctionnement œsophagien, et histologiquement par une infiltration à éosinophiles prédominante de la muqueuse (Eos > 15/ champ 400) (Liacouras, 2011). Elle constitue une entité isolée, distincte de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, et non intégrable dans les affections gastro-intestinales et coliques à éosinophiles (Sherrill, 2011). Elle touche l'adulte comme l'enfant, quoique 8 fois plus fréquente en population pédiatrique où l'acmé du diagnostic se situe dans les trois premières années. On estime sa prévalence à 4 sur 10 000 dans la population pédiatrique. Est-elle en accroissement ? Oui, pour certain (Potter, 2004). Non, pour d'autres auteurs...

Mots-clés

Oesphagite ; Eosinophiles

Abstract

Eosinophilic esophagitis can be defined as a chronic disease, mediated by immunological responses to antigens (allergens), clinically characterized by symptoms related to esophageal disorders, and histologically by a mucosa predominantly infiltrated by eosinophils (Eos > 15/ field 400) (Liacouras, 2011). It is an isolated entity, distinct from esophagitis by gastro esophageal reflux, and it cannot be integrated to gastrointestinal and colic eosinophilic pathologies (Sherrill, 2011).

The disease occurs in adults as well as in children, although it is 8 times more frequent in a pediatric population where the peak of the diagnosis arises during the first three years. Its prevalence is estimated at 4 out of 10 000 in a pediatric population. Is it increasing? Some say yes (Potter, 2004); other authors say no...

Key words

Esophagitis, eosinophils

Pourquoi cet article ? Parce que :

- Elle peut désormais être couramment diagnostiquée. Le diagnostic en a été rendu possible par la généralisation des endoscopies à fibres de verre, et la pratique des biopsies œsophagiennes, geste incontournable dès lors qu'il y a endoscopie. Elle n'est pas encore immédiatement évoquée par le gastro-entérologue dès lors que le patient se plaint de symptômes œsophagiens...
- Il s'agit d'une affection persistante. Certes, la rémission est obtenue grâce aux traitements et prescriptions diététiques de mise en place délicate (Spergel, 2009). Mais la rechute est courante après l'arrêt du traitement, ou si l'on réintroduit les allergènes causaux. La prise en charge mérite certainement d'être améliorée.
- Enfin et peut-être surtout, elle doit associer étroitement l'allergologue non seulement pour le bilan mais également pour le suivi évolutif.

La suspicion clinique repose sur les symptômes et sur l'inefficacité des IPP

Le patient se plaint de brûlures rétrosternales, de douleurs rétrosternales (pouvant faire errer le diagnostic chez l'adulte vers une origine cardiaque) ou épigastriques, de dysphagie, de phénomènes de blocage à l'ingestion de certains aliments. Les impactions alimentaires sont possibles, nécessitant une endoscopie d'urgence et pourraient concerner jusqu'à 54 % des adultes (Liacouras, 2011). D'autres symptômes sont fréquents : nausées, vomissements, diarrhées. Chez le très jeune enfant, des dégoûts alimentaires multiples, une inappétence, un retard de croissance pondérale, peuvent être notés (Liacouras, 2011).

Les aspects endoscopiques doivent être bien connus

La surface muqueuse paraît préservée, mais peut aussi être érosive. Elle est particulièrement fragile et le passage de l'endoscope peut occasionner des lacérations. Dans les cas sévères, l'œsophage a l'apparence d'un papier crêpe (Liacouras, 2011). De petits « dépôts » blanchâtres faisaient autrefois penser à une oesophagite mycosique. Le calibre œsophagien est rétréci. On peut observer des stries longitudinales, un œdème, des aspects d'anneaux, réalisant des strictures (trachéalisation). Il peut exister une sténose, souvent proximale (Liacouras, 2011 ; Potter, 2004).

Il est à noter que les informations prodiguées par l'endoscopie sont très supérieures à celles identifiées par transit œsophagien. En complément, la manométrie confirme le dysfonctionnement œsophagien et l'échographie per-endoscopique peut détecter les anomalies de distensibilité de la paroi œsophagienne.

La biopsie œsophagienne est le geste essentiel du diagnostic

Elle montre un infiltrat éosinophile prédominant dans la **muqueuse** (selon les auteurs, le critère est de 15 ou de 20 cellules par champ). Parallèlement, la densité d'autres types cellulaires est augmentée : mastocytes et lymphocytes T et B. Dans les formes évoluées, l'activation des éosinophiles peut aboutir à leur dégranulation. Le compte d'éosinophiles pourrait être faussé dans les limites de la normale car les éosinophiles dégranulés ne sont plus repérables par l'histologie. Le dépôt local de facteurs cytotoxiques sécrétés par les éosinophiles comme la neurotoxine EDN démontre l'activation éosinophile (Kephart, 2011). Une telle objectivation n'est pas couramment disponible...

L'épithélium est hyperplasique. Il existe des anomalies de cohésion intercellulaire. Il peut être infiltré de lymphocytes. Il est l'origine de protéines ayant des rôles effecteurs majeurs : éotaxine 3 et periostine.

Il existe un net épaissement sous-épithélial avec hyalinisation (dépôt de collagène) (Mishra, 2008). Il s'accroît avec le temps et témoigne de l'intensité du phénomène de remodelage de la muqueuse, dirigé par les produits de sécrétion des éosinophiles activés.

Que sait-on de la physiopathologie de l'œsophagite à éosinophiles ?

L'éosinophile a un rôle central dans l'inflammation allergique quel que soit l'organe considéré (Moneret-Vautrin, 2010).

La physiopathologie de l'œsophagite à éosinophiles a beaucoup bénéficié des études sur modèles expérimentaux chez la souris, mais également d'analyses du transcriptome sur biopsies œsophagiennes, puis d'études génomiques recherchant le polymorphisme de certains gènes.

La prédisposition génétique est démontrée par les études familiales. L'analyse du transcriptome a montré que 1 % du génome humain est modifié, dans le sens d'une surexpression d'éotaxine 3. L'éotaxine 3 est une molécule critique caractérisant l'affection, molécule effectrice attirant les éosinophiles. Elle est sécrétée par l'épithélium œsophagien (Blanchard, 2006). Ce dernier surexprime également le gène de la periostine qui régule le dépôt de la matrice extracellulaire (épaissement sous-épithélial). Inversement, il existe une sous-expression de filaggrine, protéine de cohésion épithéliale, dont on sait qu'elle est sous-exprimée dans la dermatite atopique sévère.

D'autre part, les cellules épithéliales acquièrent la qualité de cellules présentatrices d'antigène « non professionnelles ». L'information antigénique ainsi réalisée, enclenche une réponse lymphocytaire Th2, suscitant la synthèse d'IgE spécifiques, et élaborant IL-4, IL-5, cytokine activant les éosinophiles, et IL-13. Cette dernière augmente considérablement la synthèse d'éotaxine 3 épithéliale (Sherrill, 2011). L'importance connue des T régulateurs dans la modulation des réponses immunes a été étudiée, mais les résultats sont contradictoires : diminution de 50 % des T régulateurs chez l'adulte, augmentation inversement notée chez les enfants... (Stuck, 2011).

La susceptibilité à la maladie est éclairée par différentes études génomiques. Il est montré qu'un variant du gène de l'éotaxine 3, caractérisé par un SNIP (Single Nucleotid Polymorphism) rend compte d'un odds ratio de 4,5 dans une cohorte cas-contrôle (Blanchard, 2006). De même, un polymorphisme du gène de TGF bêta rend compte d'une réponse variable à la thérapie. Un SNIP du gène de la filaggrine, augmente également le risque

d'œsophagite à éosinophiles. Enfin, des SNIP du gène de la TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), cytokine orientant les cellules dendritiques vers un profil de stimulation TH2 sont également associés à l'infection (Sherrill, 2011 ;Rothenberg, 2011).

Il y a probablement bien plus à découvrir. La recherche se poursuit vers le rôle éventuel de l'épigénétique, c'est-à-dire la modification de l'expression des gènes par acétylation et méthylation des histones ou la méthylation du DNA induites par des stimuli environnementaux... (Sherrill, 2011).

Pourquoi suscite-t-elle l'intérêt de l'allergologue ?

Elle survient dans 40 % à 80 % des cas chez des sujets atopiques, présentant un asthme ou une rhinite allergique ou une dermatite atopique. Elle reconnaît un pourcentage élevé de polysensibilisations aux allergènes aériens comme aux allergènes alimentaires (Spergel, 2007, Penfield, 2011). Il s'agit le plus souvent de sensibilisations avec présence d'IgE spécifiques (anticorps allergiques) mais un autre mécanisme, d'hypersensibilité retardée, est possible, soit isolément, soit en association.

Et surtout, l'implication causale de ces sensibilisations est démontrée, soit par la survenue saisonnière au printemps de l'O.Eos. chez des sujets allergiques aux pollens (Fogg, 2003), soit par l'effet drastique, positif, de l'élimination des allergènes alimentaires (Markowitz, 2003).

Lorsque l'allergologue est le premier médecin consulté, sa suspicion naît de la **constatation de l'inefficacité des IPP** prescrits sur un diagnostic allégué d'oesophagite de reflux.

Il peut s'orienter en demandant le **dosage sérique d'ECP** (protéine cationique des éosinophiles) qui est un marqueur d'activation des éosinophiles (Moneret-Vautrin, 2006).

Normalement inférieur à 20 µg/L, il oscille souvent entre 40 et 100 et peut être supérieur à 200 µg/L.

Il lui revient d'établir le profil de polysensibilisation, par l'utilisation en première ligne de tests cutanés associant des prick-tests à lecture immédiate, et des patch-tests dits d'atopie, à lecture retardée (48 h à 72 h). Dans la seule étude du genre, la valeur prédictive positive (chance que des tests positifs incriminent la sensibilisation dans la genèse de l'affection) oscille de 53 % à 90 % selon les 12 allergènes étudiés. La valeur prédictive négative (chance que des tests négatifs permettent d'exclure la sensibilisation dans la genèse de l'affection) oscille de 58 % à 99 % (Spergel, 2007). La recherche d'IgE spécifiques est réalisée, soit par dosage unitaire, soit par test ISAC (biopuce analysant 103 allergènes recombinants et purifiés, et permettant un regroupement par familles) (Moneret-Vautrin, 2011). Ce test nécessite toute l'expertise d'allergologues compétents pour la connaissance des allergènes moléculaires.

La prise en charge de la maladie nécessite la collaboration des gastro-entérologues avec les allergologues et diététiciennes formées en allergologie alimentaire

En effet, elle passe par l'association de médicaments **et** la prescription de régimes d'éviction. L'effet thérapeutique est contrôlé par l'atténuation ou la disparition des douleurs et des blocages. Il peut être analysé par un score clinique, par le suivi de l'éosinophilie sanguine (non constante) et plutôt par le dosage d'ECP sérique, **mais le suivi évolutif nécessite absolument des biopsies de contrôle.**

Le seul traitement est la corticothérapie, soit orale soit à visée topique, il n'existe pas de forme galénique adaptée à l'œsophagite à éosinophiles. On utilise couramment le budésonide ou encore la fluticasone en spray, conditionnés pour le traitement de l'asthme (spray dégluti) (Liacouras, 2011).

Afin de rendre le corticoïde visqueux et faciliter ainsi l'adhérence à la muqueuse œsophagienne, nous utilisons les dosettes de budésonide (forme pour aérosols) additionnées de sucre glace. La posologie est de 1 mg deux fois par jour chez l'enfant, 2 mg 2/j chez l'adulte. Des doses plus faibles méritent d'être continuées après l'amélioration contrôlée par biopsie.

Les IPP méritent parfois d'être associés (mais jamais isolément).

Le cromoglycate disodique, le montelukast ont été proposés et paraissent inopérants (Lucendo, 2011).

Le mépolizumab (anti-IL5) est en cours d'étude. Les données préliminaires montrent son efficacité sur l'infiltrat éosinophile, qui n'est cependant pas totalement annihilé. (Stone, 2008 ; Straumann, 2010). La reprise de l'affection après l'arrêt est observée.

Il n'y a pas d'études documentant l'éventuel intérêt d'immunothérapies spécifiques aux aéroallergènes, non plus que celui de protocoles de tolérance orale aux allergènes alimentaires. On peut douter de la logique de tels protocoles. Au moins un cas d'œsophagite à éosinophiles a succédé à une immunothérapie orale alimentaire...

L'anti-IgE (omalizumab) pourrait être envisagé dans les affections digestives à éosinophiles (Stone, 2008).

Le traitement des sténoses révélées par des phénomènes d'impaction, nécessite des procédés de dilatations par des gastro-entérologues expérimentés. Malgré le risque de perforation, les effets positifs attendus sont un soulagement durable de la dysphagie et la disparition des impactions. La place de ces techniques est encore controversée, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement symptomatique sans incident sur la cause (Liacouras, 2011).

L'éviction des allergènes alimentaires multiples est souvent réalisée chez le jeune enfant par la cessation de l'alimentation habituelle, remplacée par des acides aminés (Neocate chez le nourrisson, Elemental chez l'enfant et l'adulte (produit utilisé dans les maladies intestinales inflammatoires en poussée). Il a été montré leur réelle efficacité au niveau symptomatique comme dans la réduction drastique de l'infiltrat éosinophile (Markowitz, 2003 ; Kawalkalla, 2006). Cependant, cette tactique ne peut être que temporaire.

Le relais par des régimes d'éviction ciblés ne fait pas l'objet de consensus, d'autant plus que l'on doit tenir le plus grand compte du profil individuel de sensibilisations. L'éviction de six aliments est préconisée par les auteurs américains : lait (et tout laitage), œuf, produits marins (poisson, crustacés), farine de blé, soja, arachide et fruits à coque. Elle est d'une certaine utilité mais d'expérience, ne règle pas tous les cas : de façon optimale, les régimes d'éviction devraient dépendre d'un bilan allergologique approfondi. Nous avons observé un cas d'œsophagite à éosinophiles lié à une sensibilisation de groupe aux profilines ubiquitaires dans tous les fruits et légumes. Le patient avait noté de fait des blocages pour certains de ces

fruits. Un régime évitant les aliments précités par les publications aurait été inopérant... Il est à noter que l'on ne dispose d'évaluations qu'en population pédiatrique...

Notre expérience personnelle préconise, dans les cas sévères, l'éviction des produits alimentaires industriels contenant des ingrédients protéiques, des épaississants et des liants (charcuteries, potages, sauces etc.).

Conclusion

Il convient d'insister sur le **caractère chronique de cette maladie** : dans l'expérience d'auteurs portant sur plus de 14 ans, moins de 10 % des enfants de moins de six ans lors du diagnostic guérissent de leurs allergies alimentaires (Spiegel, 2009)

Une stratégie de surveillance s'impose et doit être expliquée au patient : surveillance des effets adverses de la corticothérapie, dépistage des sténoses, adaptation du régime alimentaire autorisé.

On l'aura compris : des endoscopies avec biopsies sont indispensables pour le suivi évolutif. Il est conseillé de réaliser 2 à 4 biopsies de l'œsophage proximal et distal. De façon générale, les insuffisances de la prise en charge actuelle méritent une étroite concertation et un partenariat des gastro-entérologues et des allergologues.

En savoir plus ?

Sur les aspects endoscopiques

Potter JW, Saeian K, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355-61.

Sur les caractéristiques de l'activation éosinophile

Moneret-Vautrin DA. Is the seric eosinophil cationic protein level a valuable tool of diagnosis in clinical practice? *Rev Med Interne* 2006;27:679-83.

Mishra A, Wang M, et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology* 2008;134:204-14.

Moneret-Vautrin DA. L'éosinophile: implication dans l'inflammation des maladies allergiques. *Bull Acad Nat Med* 2010;194:535-44; discussion 544-5.

Kephart GM, Alexander JA, et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2011;105:298-307.

Sur la physiopathologie

Blanchard C, Wang M, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116:536-47.

Rothenberg ME, Spiegel JM, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010;42:289-91.

Stuck MC, Straumann A, et al. Relative lack of T regulatory cells in adult eosinophilic esophagitis –no normalization after corticosteroid therapy. *Allergy* 2011;66:705-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02525.x.

Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:23-32.

Sur les sensibilisations

Spergel JM, Brown-Whitehorn T, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-11.

Penfield JD, Lang DM, et al. The role of allergy evaluation in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 44:22-7.

Moneret-Vautrin DA, Vitte J et al. Diagnostic de l'IgE-réactivité par analyse des composants moléculaires (test ISAC). *Rev Fr Allergie* 2011; 51:73-83.

Sur l'implication certaine des allergènes

Fogg MI, Ruchelli E et al. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 796-7.

Markowitz JE, Spergel JM, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.

Sur le traitement

Kagalwalla AF, Sentongo TA et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-102.

Stone KD, Prussin C. Immunomodulatory therapy of eosinophil-associated gastrointestinal diseases. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1858-65.

Straumann A, Conus S, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.

Lucendo AJ, De Rezende LC et al. Montelukast Was Inefficient in Maintaining Steroid-Induced Remission in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011. DOI: 10.1007/s10620-011-1775-y

Liacouras CA, Furuta GT, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6

Sur l'évolution à long terme

Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.