



Reçu le :
9 septembre 2009
Accepté le :
3 octobre 2010

L'œsophagite à éosinophiles. Présentation, bilan allergologique et traitement : à propos de 22 cas[☆]

Eosinophilic esophagitis. Clinical presentation, allergology and treatment: A series of 22 children

S. Berthet^a, V. Triolo^a, T. Bourrier^{a,b}, B. Descos^b, S. De Smet^a, E. Berard^a, S. Destombe^{a,*}

^a Pôle enfant-adolescent, hôpital Archet-2, CHU de Nice, BP 3079, 151, route de St-Antoine-de-Ginestière, 06202 Nice cedex 03, France

^b Fondation Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Background and aims. Eosinophilic esophagitis (EE) is a disorder characterized by severe eosinophilic infiltration of the esophagus, with dysphagia and gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms unresponsive to acid blockade therapy but responsive to the removal of dietary antigens. We report information relating to children diagnosed with EE in Nice, France, over a 6-year period.

Patients and methods. We conducted a retrospective study between January 1, 2004, and July 31, 2009, evaluating all children diagnosed with EE. Clinical and demographic data, endoscopic and histological findings, allergology data, and results of treatment were collected and evaluated.

Results. A total of 22 patients, 19 males, median age 9.5 years (range: 0.8–19 years) were reviewed: 7 presented isolated dysphagia, 6 presented GERD symptoms, and 9 both dysphagia and GERD symptoms. Endoscopically, 14 had multiple esophageal white plaques, 7 had linear furrowing, 5 had circular “tracheal” rings, and 5 esophageal narrowing. The median number of esophageal eosinophils/high power field ($\times 400$) was 30 (range: 15–80). Eosinophils were localized in the distal, middle, and upper esophagus. Immunoallergy analysis findings were: high peripheral eosinophil count (74%), high total IgE level (65%), high eosinophil cationic protein (ECP) level (90%) with a median value of 69.5 $\mu\text{g/l}$ and high urinary leukotriene E4 (88%). Food antigen sensitization was positive in skin-prick testing in 11 of 18 and in atopy-patch testing in 9 of 17. Dietary restriction improved clinical symptoms in 5 of 10 and local

Résumé

Objectifs. L'œsophagite à éosinophiles (OE) est caractérisée par une infiltration éosinophilique de l'œsophage associée à des symptômes de dysphagie ou de reflux gastro-œsophagien (RGO) résistant au traitement. Nous rapportons l'expérience niçoise.

Patients et méthodes. Cette étude rétrospective sur 6 ans a analysé la symptomatologie, les lésions endoscopiques et histologiques, le bilan allergologique ainsi que les différents traitements entrepris chez les enfants présentant une OE.

Résultats. Vingt-deux enfants ont été inclus (19 garçons). Sept s'étaient présentés avec des symptômes de dysphagie isolée, 6 des symptômes de RGO et 9 un tableau mixte. L'endoscopie œsophagienne avait objectivé : un granité blanchâtre étendu (14 cas), des stries linéaires (7 cas), des anneaux de type trachéal (5 cas), un rétrécissement (5 cas). Le taux médian de polynucléaires éosinophiles par champ à fort grossissement ($\times 400$) (PNEo/CFG) était de 30 (extrêmes : 15–80). Le bilan immuno-allergologique avait mis en évidence : une hyperéosinophilie (74 %), une hyper-IgE (65 %), un taux d'*eosinophil cationic protein* (ECP) élevé (90 %) avec une médiane de 69,5 $\mu\text{g/L}$ et des leucotriènes urinaires élevées (88 %). Une sensibilisation aux allergènes alimentaires avait été objectivée dans 11 cas sur 18 avec les prick-tests et dans 9 cas sur 17 avec les patch-tests. Cinq cas sur 10 avaient répondu à un régime d'éviction alimentaire et 9 cas sur 10 à un traitement par budésonide visqueux dégluti.

[☆] Communication orale au congrès de Rennes, mai 2009, Groupe francophone d'hépatogastroentérologie pédiatrique : « déterminants allergologiques retrouvés chez 17 enfants porteurs d'OE ».

* Auteur correspondant.

Hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France.

E-mail : destombe.s@pediatrie-chulenval-nice.fr, sl.destombe@free.fr, sylvie.destombe@chu-st-etienne.fr

corticotherapy with viscous budesonide improved clinical symptoms in 9 out of 10.

Conclusion. EE diagnosis must be considered in children with dysphagia or GERD who do not respond to acid blockade therapy. ECP may be used to guide diagnosis. Local corticotherapy is effective.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Conclusion. Le diagnostic d'OE doit être évoqué devant une dysphagie ou des symptômes de RGO persistant sous traitement. L'ECP pourrait être un marqueur utile pour orienter le diagnostic. La corticothérapie locale est efficace dans l'OE.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Œsophagite à éosinophiles, Allergie alimentaire

1. Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (OE) est une pathologie émergente dont la reconnaissance chez l'enfant et l'adulte s'est accrue ces dernières années [1,2]. Elle a été décrite pour la première fois en 1978 par Landres et al. [3] mais ce n'est que depuis 1995 qu'elle a commencé à susciter un réel intérêt chez les pédiatres gastro-entérologues et allergologues. L'OE est caractérisée par une infiltration éosinophilique de l'œsophage et se manifeste par des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) ne répondant pas au traitement antireflux, ou une dysphagie aux aliments solides [4]. Son étiopathogénie est encore mal connue mais un mécanisme immuno-allergique de type Th2 médié par les lymphocytes T est largement évoqué [5]. L'expression des cytokines de type Th2 (interleukine [IL] 4, IL5, IL13) est augmentée sur les biopsies œsophagiennes des patients atteints d'OE [6,7] et leur surexpression induite par une stimulation allergénique entraîne l'apparition de la maladie dans les modèles expérimentaux [8,9]. De plus, une étude a montré une amplification du transcrite de l'éotaxine 3 (protéine de l'activation et du recrutement des polynucléaires éosinophiles [PNEo]) au niveau de l'œsophage ainsi qu'un polymorphisme génétique pour l'éotaxine 3 chez les patients atteints d'une OE [10]. La présence d'un terrain atopique [11] et la réponse thérapeutique aux traitements antiallergiques [12–15] renforcent cette hypothèse immuno-allergique. L'OE a fait l'objet d'une conférence de consensus par l'American Gastroenterological Association (AGA) Institute en 2007 [16]. Elle a encore peu été décrite en France. Le but de notre étude rétrospective est de rapporter l'expérience niçoise sur l'OE à partir des cas pédiatriques diagnostiqués ces 6 dernières années. Cette étude comporte la description de la symptomatologie, de l'approche diagnostique, du traitement et du bilan immuno-allergologique avec le dosage de marqueurs de l'activation des PNEo.

2. Patients et méthodes

L'étude s'est intéressée aux cas pédiatriques d'OE diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2004 et le 1^{er} juillet 2009 dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) et de la Fondation Lenval de Nice. Cette étude rétrospective a

été effectuée à partir du recueil de données des dossiers médicaux.

Le diagnostic d'OE a été retenu pour les patients inclus devant la présence des critères diagnostiques proposés par l'AGA en 2007 [16] : présence de symptômes de dysfonctionnement œsophagien ou du tractus digestif supérieur, associée à la mise en évidence d'un taux de PNEo par champ à fort grossissement ($\times 400$) (PNEo/CFG) supérieur ou égal à 15 sur au moins une biopsie œsophagienne, sans hyperéosinophilie gastrique ni duodénale et l'absence de RGO pathologique. Le RGO était éliminé par une pH-métrie normale ou l'absence de réponse à un traitement anti-RGO bien conduit comprenant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les autres causes d'éosinophilie œsophagienne ont été exclues. Pour chaque enfant les données suivantes, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été collectées :

- âge au diagnostic, année du diagnostic et délai du diagnostic par rapport à l'âge d'apparition des symptômes, sexe ;
- principales manifestations cliniques ;
- présence d'un terrain allergique (antécédents d'asthme allergique, rhinite allergique, dermatite atopique, allergie alimentaire aiguë) et d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes aux prick-tests ;
- type de lésions muqueuses et leurs localisations à œsogastroduodénoscopie ;
- localisation des biopsies et nombre de biopsies réalisées par tiers œsophagien ; nombre maximal de PNEo/CFG et leur répartition sur l'œsophage ; présence de microabcès à PNEo et fibrose du chorion ;
- taux sanguin de PNEo (taux élevé $> 500/\text{mm}^3$) ; taux d'IgE totales sériques (taux élevé $> 100 \text{ kU/L}$) ; taux d'IgE sériques spécifiques de type CAP system® (seuil de positivité $> 0,35 \text{ kU/L}$) ; résultats des prick-tests aux allergènes alimentaires et aux pneumallergènes et des atopy patch-tests alimentaires ; taux sériques de 2 marqueurs de l'activation des PNEo : l'*eosinophil cationic protein* (ECP), protéine issue de la dégranulation des PNEo activés et les leucotriènes E₄, molécules libérées par les mastocytes et incriminées dans les mécanismes allergiques de type TH₂. Le taux sérique d'ECP est élevé pour une valeur supérieure à $11,5 \mu\text{g/L}$ et le taux urinaire de leucotriènes E₄ est élevé pour une valeur supérieure à 500 pg/mL ;

- type de traitement et évolution sous traitement :
 - les différents types de traitements utilisés étaient : le régime d'éviction alimentaire des aliments identifiés par les prick-tests ou les patch-tests, les corticoïdes inhalés déglutis (propionate de fluticasone en aérosol ou budésonide visqueux). Le régime d'éviction des allergènes alimentaires était prescrit seul en première intention lorsqu'un nombre limité d'allergènes était identifié, les corticoïdes inhalés déglutis étaient prescrits en première intention lorsqu'il existait une polysensibilisation alimentaire ou une absence d'identification d'allergène alimentaire. Ils étaient prescrits en seconde intention lorsque le régime d'éviction des allergènes alimentaires était inefficace,
 - la réponse thérapeutique était considérée comme complète si l'enfant présentait une résolution clinique totale des symptômes, partielle si la majorité des symptômes disparaissait ou diminuait en intensité, et absente si les symptômes étaient inchangés. Pour les enfants ayant bénéficié d'une endoscopie de contrôle sous traitement, l'aspect macroscopique et histologique était recueilli.

Les résultats sont exprimés en effectifs et en pourcentages pour les données qualitatives, en médianes (avec les valeurs extrêmes) pour les données quantitatives. L'analyse statistique univariée (facteur de corrélation de Pearson) et le Student *t* test ont été utilisés pour la comparaison des groupes.

3. Résultats

Vingt-deux patients ont été inclus dans l'étude dont 19 garçons (86 %). L'âge médian au diagnostic était de 9,5 ans (0,8–19 ans). Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de 4,3 ans (0–14 ans). Quatorze cas avaient été diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} juillet 2009.

Trois types de présentations cliniques prédominaient : les symptômes de dysfonctionnement œsophagien isolé à type de dysphagie (avec éventuellement des sensations de blocages alimentaires ou des vomissements alimentaires) présents dans 7 cas (32 %), les symptômes de RGO isolé (vomissements ou régurgitations, pyrosis ou douleurs épigastriques) présents dans 6 cas (27 %) et un tableau mixte dans 9 cas (41 %). Dans 3 cas de dysphagie isolée, le blocage alimentaire était associé à une impaction alimentaire ayant nécessité une extraction endoscopique en urgence. L'ensemble des données cliniques est présenté dans le [tableau I](#). Le diagnostic d'OE avait été porté devant une dysphagie isolée dans 6/14 cas (43 %) dans la période 2008–2009 contre seulement 1/8 cas (13 %) dans la période 2004–2007. L'âge médian au diagnostic des enfants présentant une dysphagie était plus élevé (10 ans ; 1,5–19 ans) que celui des enfants présentant une symptomatologie isolée de RGO (3,5 ans ; 0,8–13 ans). Dix-huit enfants (82 %)

Tableau I
Manifestations cliniques.

Symptômes	<i>n</i>	%
Dysphagie	16	73
Blocage alimentaire	11	50
Vomissements	10	45
Régurgitations	2	9
Pyrosis	10	45
Douleurs épigastriques	10	45
Douleurs rétrosternales	4	18
Retard de croissance	4	18
Amaigrissement	4	18
Diarrhée	2	9
Toux	6	27

présentaient un terrain allergique personnel : antécédents d'asthme allergique (12 cas), de rhinite allergique (11 cas), de dermatite atopique (9 cas), d'allergie alimentaire aiguë (7 cas). L'œsogastroduodénoscopie, normale dans 1 cas, avait objectivé dans tous les autres cas des lésions œsophagiennes : un granité blanchâtre étendu (14 cas), des stries linéaires (7 cas), un aspect en anneaux de type trachéal (5 cas). Dans 2 cas l'association des stries linéaires aux anneaux circulaires donnait un aspect pavimenteux ou « en papier crépon » de la muqueuse. L'endoscopie avait également montré un aspect de rétrécissement œsophagien sans réelle sténose (5 cas), une œsophagite érosive (4 cas), une ulcération isolée (1 cas), un œdème œsophagien (2 cas). Les lésions étaient localisées au tiers inférieur de l'œsophage dans 19/22 cas (86 %), au tiers moyen dans 15/22 cas (68 %) et au tiers supérieur dans 13/22 cas (59 %). L'aspect de rétrécissement ou d'anneaux œsophagiens était significativement plus fréquent chez les enfants dysphagiques (8/16 cas) que non dysphagiques (0/6 cas) ($p = 0,05$). Le transit œsogastroduodénal (TOGD) pratiqué chez 3 des 5 patients présentant un rétrécissement de l'œsophage supérieur en endoscopie avait montré un aspect d'irrégularité (2 cas) ou un rétrécissement (1 cas) du tiers supérieur de l'œsophage. Un patient avait un aspect de sténose incomplète de l'œsophage au TOGD qui n'avait pas été retrouvé à l'endoscopie ultérieure. Six autres cas présentaient un TOGD normal.

Les données histologiques sont présentées dans le [tableau II](#). Quatorze enfants avaient bénéficié d'une à trois biopsies par niveaux sur les 3 tiers de l'œsophage, 3 enfants en avaient bénéficié sur les 2 tiers inférieurs de l'œsophage et 5 enfants seulement sur le tiers inférieur.

Le bilan immuno-allergologique ([tableau III](#)) avait montré une hyperéosinophilie sanguine dans 14/19 cas (74 %), un taux d'IgE plasmatiques élevé dans 13/20 cas (65 %), un taux d'ECP sérique élevé dans 18/20 cas (90 %) et un taux de leucotriènes E₄ urinaires élevé dans 13/16 cas (81 %). Les taux sériques d'ECP et d'IgE totales étaient plus élevés chez les enfants allergiques que chez les enfants non allergiques, avec respectivement une médiane de 117,5 µg/L contre 51 µg/L pour l'ECP et de 542 kU/L

Tableau II
Données histologiques des biopsies œsophagiennes.

Nombre médian de PNEo/CFG	30 (15–80)
Localisation des PNEo ^a	
Tiers inférieur : n (%)	20/22 (91 %)
Tiers moyen : n (%)	15/17 (88 %)
Tiers supérieur : n (%)	9/14 (64 %)
Présence d'abcès à PNEo intra-épithéliaux : n (%)	8/22 (37 %)
Hyperéosinophilie gastrique et duodénale	Absente
Fibrose du choriion œsophagien ^b : n (%)	6/18 (33 %)

PNEo/CFG : polynucléaires éosinophiles par champ à fort grossissement ($\times 400$).

^a Les biopsies étagées sur les 3 tiers de l'œsophage ont été réalisées dans 14 cas.

^b La fibrose du choriion œsophagien n'a pu être appréciée que dans les cas où les biopsies avaient été assez profondes.

Tableau III
Bilan immuno-allergologique.

Paramètres biologiques (valeurs normales)	Valeurs médianes	Valeurs extrêmes
Taux de PNEo/mm ³ ($< 500/\text{mm}^3$)	700	300–2000
IgE totales sériques ($< 100 \text{ kU/L}$)	390	17–10600
ECP sérique ($< 11,5 \mu\text{g/L}$)	69,5	9–200
Leucotriènes E ₄ urinaires ($< 500 \text{ pg/mL}$)	1250	97–3276

PNEo : polynucléaires éosinophiles ; ECP : eosinophil cationic protein.

contre 17,5 kU/L pour les IgE totales. Le taux sérique d'ECP n'était pas corrélé au taux d'IgE totales ni à l'hyperéosinophilie tissulaire ni à l'étendue des lésions mais était corrélé à l'hyperéosinophilie sanguine ($p = 0,02$; $R = 0,5$).

Les prick-tests aux allergènes alimentaires s'étaient avérés positifs à un ou plusieurs allergènes dans 11/18 cas (61 %), les IgE spécifiques dans 11/17 cas (65 %). Les allergènes les plus fréquemment en cause avec ces 2 méthodes étaient : l'arachide (7), la noisette (7), le lait de vache (7), la moutarde (5) et l'œuf (5). Les patch-tests s'étaient avérés positifs dans 9/17 cas (53 %) ; les principaux allergènes identifiés étant : le soja (7), le blé (4), l'œuf (4) et le lait de vache (4). Seize des 17 enfants (94 %) avaient des prick-tests positifs à un ou plusieurs pneumallergènes.

La durée médiane du suivi des patients depuis le diagnostic était de 1 an (0–4 ans) avec un recul total depuis le début des

symptômes de 2,25 ans (0–14 ans). Treize enfants sur 16 avaient présenté une fluctuation spontanée des manifestations cliniques avec des périodes sans symptôme de durée variable. Les données concernant les traitements utilisés et leur efficacité clinique sont résumées dans le [tableau IV](#). Les IPP avaient été utilisés chez 14 enfants, soit dans les mois précédents le diagnostic pour 8 enfants présentant une symptomatologie de RGO, soit après celui-ci pour 6 enfants présentant une symptomatologie dysphagique isolée. Ils avaient été efficaces dans 7 cas, partiellement pour 5 d'entre eux et complètement pour 2. Ces 2 patients présentaient une symptomatologie dysphagique isolée avec blocages alimentaires et une impaction alimentaire pour l'un, et une symptomatologie de RGO avec une pH-métrie normale et hyperéosinophilie œsophagienne sous IPP pour l'autre.

Devant l'hétérogénéité de la réponse thérapeutique chez certains enfants bénéficiant d'un même type de traitement et l'absence de connaissance sur l'évolution de la maladie, 10 enfants avaient bénéficié d'une endoscopie de contrôle pour évaluer la réponse histologique au traitement. Sur les 6 cas présentant une résolution complète des symptômes sous traitement, 3/6 présentaient toujours des lésions endoscopiques et 2/6 un nombre de PNEo/CFG supérieur ou égal à 15. Les principales données cliniques et paracliniques de chaque patient sont synthétisées dans le [tableau V](#).

4. Discussion

L'OE a été plus largement rapportée ces 10 dernières années dans la littérature internationale. Elle est décrite chez l'adulte mais semble prédominer chez l'enfant. Noël et al. [11] ont rapporté une incidence annuelle de 1/10,000 enfants et une prévalence qui a été multipliée par 4 entre 2000 et 2003 dans la région du Midwest aux États-Unis. De même Spergel et al. [1] ont montré dans une étude rétrospective sur 14 ans une augmentation du nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an, avec moins de 10 cas en 1996 et 124 nouveaux cas en 2006. Cette croissance de la prévalence semble en partie expliquée par une augmentation des pathologies allergiques et surtout par une meilleure reconnaissance par les gastro-entérologues pédiatres qui évoquent ce diagnostic plus fréquemment devant des symptômes de dysphagie ou de RGO ne répondant

Tableau IV
Traitements et réponse thérapeutique.

Type de traitement	Nombre de cas traités	Réponse thérapeutique		
		Absente	Partielle	Complète
Éviction alimentaire ^a	10	5	1	4
Propionate de fluticasone en aérosol dégluti ^b	4	1	1	2
Budésonide visqueux dégluti ^c	10	1	1	8

^a Éviction alimentaire des principaux allergènes identifiés par les prick-tests ou les patch-tests.

^b Dose : 440–880 $\mu\text{g/j}$ en 2 fois.

^c Dose : 500–1000 $\mu\text{g/j}$ en 1 ou 2 fois.

Tableau V

Tableau récapitulatif des 22 cas d'œsophagite à éosinophiles.

Cas	Âge (ans)	Sexe	Symptomatologie	ATCD Allergique : O (oui) N (non)	Lésions endoscopiques	Nombre PNEo/CFG/ biopsies	ECP sérique (µg/L)	IgE totales sériques (kUI/L)	Nombre PNEo sanguin (/mm ³)	Leucotriènes urinaires (pg/mL)	Prick-test : + (positif) – (négatif)	Patch-test : + (positif) – (négatif)	Traitement
1	0,8	F	RGO	N	Granité blanc, érosions	50	73	12	700	1234	–	+	Régime
2	1,5	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc	20	200	430	830	1594	+	+	Régime
3	2	M	RGO	N	Stries, érosions	15	4	18	660	NR	–	+	Régime
4	3	M	RGO	O	Granité blanc	60	NR	53	400	NR	+	–	Aucun
5	4	M	RGO	N	Stries	30	44	17	400	378	NR	NR	Aucun
6	6	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc, stries, anneaux	30	22	542	300	106	+	–	Régime, fluticasone
7	6	M	Dysphagie	O	Granité blanc, érosions	60	200	NR	1200	2784	+	NR	Budésonide
8	7	M	Dysphagie	O	Granité blanc	80	185	670	1000	654	+	+	Budésonide
9	7	M	Dysphagie	O	Rétrécissement, œdème	31	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Aucun
10	8	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc	35	66	350	1200	1267	+	–	Régime
11	9	M	Dysphagie	O	Granité blanc, stries	30	109	173	800	2543	+	+	Budésonide
12	10	M	RGO	O	Normale	35	138	1553	NR	1208	–	–	Aucun
13	10	F	RGO/dysphagie	O	Granité blanc, stries, rétrécissement, anneaux	75	46	626	600	97	–	+	Régime, budésonide
14	10	M	RGO/dysphagie	O	Œdème	20	172	17	950	NR	–	+	Régime
15	11	M	Dysphagie	O	Granité blanc, anneaux, rétrécissement	30	28	510	2000	2229	+	–	Fluticasone, budésonide
16	11	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc, érosions	38	177	1380	700	2097	+	+	Régime, fluticasone, budésonide
17	13	F	RGO	O	Granité blanc, ulcérations	20	63	510	1000	NR	+	+	Régime, fluticasone, budésonide
18	14	M	RGO, dysphagie	O	Rétrécissement	30	9	88	300	1067	–	–	Régime, budésonide
19	15	M	Dysphagie	N	Stries, anneaux	30	58	55	NR	2543	NR	NR	Aucun
20	17	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc	16	26	320	400	1432	–	–	Budésonide
21	17	M	RGO, dysphagie	O	Granité blanc, anneaux	30	137	1066	1500	3276	+	NR	Aucun
22	19	M	Dysphagie	O	Rétrécissement, stries	25	126	894	500	NR	–	–	Budésonide

NR : non réalisé ; PNEo/CFG : polynucléaires éosinophiles par champ à fort grossissement ($\times 400$) ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; ATCD : antécédents ; ECP : eosinophil cationic protein.

pas au traitement antireflux. Dans notre étude le nombre de cas diagnostiqués sur les 18 derniers mois était beaucoup plus élevé que sur les 4 premières années de l'étude, avec notamment une augmentation du nombre de cas diagnostiqués devant une symptomatologie de dysphagie isolée. De plus les anatomopathologistes différencient actuellement l'OE de l'œsophagite peptique par le dénombrement des PNEo sur les biopsies œsophagiennes. La réalisation de biopsies étagées pratiquées plus systématiquement au cours des endoscopies digestives sans lésion évidente participe aussi à la meilleure reconnaissance de l'OE.

L'OE est plus fréquente chez le garçon (75 % en moyenne dans la littérature) [16]. Dans notre série 2 formes cliniques prédominaient, celle (27 % des cas, essentiellement des nourrissons) dont les symptômes étaient superposables à ceux du RGO et la forme dysphagique (32 % des cas, surtout chez le grand enfant) associée à des sensations ou de réels blocages alimentaires. Un tableau mixte était présent dans 41 % des cas. La plus grande série d'OE décrite par Spergel et al. [1] rapportait une présentation similaire. Leur analyse des symptômes initiaux sur 425 cas montrait une évolution des symptômes avec l'âge : un retard de croissance et des difficultés alimentaires chez 27 % à un âge médian de $2,8 \pm 3,2$ ans, un RGO ou des vomissements chez 37 % à un âge médian de $5,1 \pm 4,1$ ans, des douleurs abdominales chez 20 % à un âge médian de $9 \pm 3,9$ ans et une dysphagie et des impactions alimentaires chez 14 % à un âge médian de $11,1 \pm 4,5$ ans. La dysphagie est probablement un reflet des troubles moteurs œsophagiens qui sont associés à l'apparition d'une fibrose du chorion, elle-même secondaire à l'évolution chronique de l'inflammation éosinophilique [5]. Dans notre étude, seuls les enfants dysphagiques présentaient un aspect de sténose ou d'« anneaux de type trachéal » à l'endoscopie digestive. Vingt-sept pour cent de nos cas présentaient également une toux chronique inexploquée ou une instabilité de leur asthme qui avaient été améliorées par le traitement de l'OE. Ce symptôme n'a jamais été rapporté dans la littérature et pourrait être expliqué par des micro-inhalations salivaires ou alimentaires secondaires aux spasmes œsophagiens. La toux pourrait également être expliquée par une infiltration éosinophilique des bronches associée à l'OE [17].

En endoscopie, les différents types de lésions que nous avons observés ont été décrits dans la littérature [18], la plupart pouvant se rencontrer dans d'autres pathologies œsophagiennes. En revanche les aspects en « papier crépon », en stries linéaires ou en « anneaux de type trachéal » sont relativement spécifiques de l'OE [16]. Dans notre série, seul 1 cas présentait une endoscopie normale. Dans une des premières séries rapportée par Liacouras et al. [18], sur 381 cas d'OE le pourcentage d'endoscopies normales était de 30 %. Ce pourcentage a actuellement diminué, les petites anomalies endoscopiques étant probablement mieux reconnues. Afin d'optimiser le diagnostic d'OE, l'AGA Institute recommande de réaliser des biopsies systématiques et étagées de l'œsophage sur les lésions

endoscopiques et en zone saine en raison de la répartition discontinue des PNEo [16]. De même Shah et al. [19] ont montré qu'il existait une variabilité histologique significative entre les biopsies d'un même patient avec OE et que la sensibilité diagnostique augmentait avec le nombre de biopsies réalisées, passant de 97 % pour 3 biopsies à 100 % pour 6 biopsies. Dans notre étude, nous avons retrouvé l'atteinte histologique décrite dans la littérature avec un nombre de PNEo/CFG [18] variable mais toujours supérieur ou égal à 15. Leur localisation était étendue à l'ensemble de l'œsophage avec une prédominance pour le tiers inférieur et la présence, dans certains cas, de microabcès à PNEo, spécifiques de l'OE [20].

Au niveau clinique et paraclinique, plusieurs arguments plaident pour une étiopathogénie immuno-allergique de type Th2 dans l'OE. Des antécédents allergiques sont fréquemment retrouvés (50–80 % des cas) [11,16,18]. Bien que non spécifiques, une hyperéosinophilie modérée et une augmentation du taux d'IgE sont également fréquentes [16]. La mise en évidence d'une augmentation des taux de certains marqueurs de l'activation des PNEo est également en faveur d'un mécanisme immuno-allergique de type Th2. L'ECP sérique, issue de la dégranulation des PNEo activés [5,21], était élevée dans 90 % des cas de notre série avec une valeur médiane de $69,5 \mu\text{g/L}$; celle-ci étant plus élevée chez les cas allergiques que chez les non allergiques. Son augmentation est-elle expliquée par la seule OE ou également par les pathologies allergiques associées ? Il a été montré que le taux sérique d'ECP n'était que modérément augmenté dans l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique [22]. Ainsi, l'ECP pourrait être un marqueur utile à l'orientation du diagnostic avant la réalisation d'une endoscopie digestive et pourrait également permettre d'apprécier la réponse tissulaire au traitement. Les leucotriènes E₄ urinaires étaient augmentées chez 81 % de nos patients. Bien que moins spécifique que l'ECP, le dosage des leucotriènes urinaires pourrait avoir un intérêt dans l'OE. Les cysteinyl-leucotriènes, libérés par les mastocytes, semblent participer à l'activation des PNEo [16,23] et à une augmentation de la contraction œsophagienne [5,24]. Mais selon Gupta et al. [25], leur taux n'est pas plus élevé sur les biopsies œsophagiennes des patients avec OE que chez les sujets sains.

L'identification d'allergènes alimentaires constitue un argument supplémentaire pour l'étiopathogénie allergique. Une revue de 786 enfants a montré que les prick-tests pour les allergènes alimentaires étaient positifs dans 2/3 des cas avec une majorité de polysensibilisation [16]. Spergel et al. [12] ont également montré que 77 % de leurs patients avaient présenté une résolution histologique de l'OE après élimination des allergènes alimentaires identifiés par l'association de prick-tests et de patch-tests. Dans notre série nous avons également observé une sensibilisation aux pneumallergènes dans 94 % des cas. Certains auteurs ont évoqué le rôle possible joué par les pneumallergènes dans le déclenchement de l'OE [17].

Plusieurs traitements sont efficaces dans l'OE. Le régime d'éviction alimentaire a souvent été étudié. Spergel et al. [12] ont montré que l'éviction, pendant 6 semaines au minimum, des allergènes alimentaires identifiés était efficace cliniquement et histologiquement chez 77 % des 146 enfants inclus dans l'étude. De même, Kagalwalla et al. [26] ont mis en évidence que l'éviction des 6 principaux allergènes alimentaires aboutissait à une rémission clinique et histologique dans 74 % des cas sur 35 enfants étudiés. Dans notre étude, seulement 4 cas sur 10 se sont améliorés sous régime d'éviction alimentaire. Ce régime nous semble indiqué lorsque la sensibilisation se limite à quelques allergènes. Il a également été montré qu'une alimentation élémentaire stricte était efficace jusque dans 98 % des cas pédiatriques [13]. L'observance de ce type de régime étant mauvaise, sa prescription semble à réserver aux formes sévères, surtout s'il existe une polysensibilisation alimentaire et un retard de croissance. Le traitement qui a montré la plus grande efficacité dans notre série était la corticothérapie locale par des pulvérisations dégluties de propionate de fluticasone (440–880 µg/j en 2 fois) ou par le budésonide visqueux dégluti (500–1000 µg/j en 2 fois). Ainsi, 3/4 de nos cas ont répondu cliniquement au propionate de fluticasone, avec une réponse complète dans 2/3 cas. Neuf cas sur 10 ont répondu au budésonide, avec une réponse complète dans 8/9 cas. Le propionate de fluticasone, le plus souvent étudié, a montré son efficacité dans 75 % des 80 cas étudiés, mais avec 9 cas de candidoses œsophagiennes [14,16]. Une étude sur 20 cas a montré que le budésonide était efficace dans 80 % des cas sans effet indésirable [15]. Nous avons plus fréquemment eu recours à celui-ci en raison de sa facilité d'utilisation et d'une probable meilleure déposition du produit au niveau du tiers inférieur de l'œsophage. Aucune candidose œsophagienne n'a compliqué ce traitement dans notre étude. Les autres traitements étudiés dans l'OE sont la corticothérapie systémique et la biothérapie par anti-IL5 [27] (en cours d'essai clinique) réservées aux formes sévères et les dilatations endoscopiques de sténoses œsophagiennes [28]. Seule une étude clinique s'est intéressée à l'efficacité du montelukast avec des résultats discordants [29]. Les IPP peuvent servir à orienter le diagnostic vers une OE devant des symptômes de RGO ne répondant pas à ce traitement, mais une revue de 49 cas d'OE confirmés a montré une amélioration clinique sous IPP dans 16 % des cas [16]. Peterson et al. [30] ont également mis en évidence la diminution de l'éosinophilie œsophagienne sous IPP. L'œsophage des patients avec OE est probablement plus sensible à l'acidité gastrique.

Des rechutes plus ou moins tardives après l'arrêt du traitement ont été décrites avec toutes les thérapeutiques étudiées. Actuellement l'évolution naturelle de la maladie n'est pas connue. Il semblerait qu'elle soit spontanément fluctuante dans le temps et les marqueurs d'évolution vers la sténose œsophagienne ne sont pas connus. On ignore donc s'il faut obtenir une cicatrisation histologique prolongée au prix de

thérapeutiques non dénuées d'effets indésirables au long cours. Spergel et al. [1] ont montré sur 330 patients avec un recul de 1 à 14 ans, que 24 patients n'avaient bénéficié d'aucun traitement pendant $6,2 \pm 3,6$ ans mais avaient reconsulté secondairement pour une aggravation des symptômes à type de dysphagie et de blocage alimentaire. La fluctuation temporelle de l'OE peut également faire discuter la réelle responsabilité d'une allergie alimentaire.

5. Conclusion

Cette première étude pédiatrique française, rétrospective sur 5 ans et demi, conforte l'hypothèse évoquée dans la littérature d'une augmentation de l'incidence de l'OE. Les manifestations digestives hautes à type de dysphagie ou de RGO résistant au traitement antisécrétoire prédominant dans la présentation clinique. Ces données incitent à rechercher plus activement cette pathologie notamment chez l'enfant allergique justifiant un bilan immuno-allergologique dans une démarche d'orientation diagnostique et thérapeutique. L'œsogastro-duodénoscopie et l'analyse histologique des biopsies étagées restent indispensables pour confirmer le diagnostic. L'ECP sérique semble un marqueur diagnostique et de suivi non invasif intéressant mais des études prospectives ciblées sur son analyse ainsi que sur les autres protéines issues de la dégranulation des PNEo sont nécessaires pour affirmer leur intérêt. La corticothérapie à action locale et les régimes d'éviction alimentaire sont efficaces. Une étude multicentrique française serait intéressante afin de comparer les aspects cliniques, allergologiques et thérapeutiques des cas nationaux à ceux rapportés dans la littérature, principalement nord-américaine.

Conflit d'intérêt

Le docteur S. Destombe, auteur correspondant de l'article référencé ARCPED_2647, certifie ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

- [1] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30–6.
- [2] Lai AL, Girgis S, Liang Y, et al. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a 5-year retrospective review in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:63–70.
- [3] Landres R, Kuster G, Strum W. Eosinophilic esophagitis in patient with vigorous achalsia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–301.
- [4] Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:560–6.
- [5] Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137:1238–49.

- [6] Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954–61.
- [7] Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, et al. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:22–6.
- [8] Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin 1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003;125:1419–27.
- [9] Akei HS, Mishra A, Blanchard C, et al. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology* 2005;129:985–94.
- [10] Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536–47.
- [11] Noël RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940–1.
- [12] Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336–43.
- [13] Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777–82.
- [14] Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216–25.
- [15] Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271–9.
- [16] Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–63.
- [17] Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83–90.
- [18] Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–206.
- [19] Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–21.
- [20] Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006;19:90–6.
- [21] 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.
- [22] Venge P. Monitoring the allergic inflammation. *Allergy* 2004;59:26–32.
- [23] Suzuki M, Kato M, Kimura H, et al. Inhibition of human eosinophil activation by a cysteinyl leukotriene receptor antagonist (pranlukast; ONO-1078). *J Asthma* 2003;40:395–404.
- [24] Chang BS, Chang JC, Wang YS, et al. Cysteinyl leucotriene receptor type 1 mediates contraction in human and guinea-pig oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1140–6.
- [25] Gupta SK, Peters-Golden M, Fitzgerald JF, et al. Cysteinyl leucotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1125–8.
- [26] Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–102.
- [27] Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312–9.
- [28] Robles-Medrand C, Villard F, le Gall C, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:516–20.
- [29] Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003;52:181–5.
- [30] Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313–9.