

Reçu le :  
6 novembre 2014  
Accepté le :  
18 avril 2015  
Disponible en ligne  
4 juin 2015



## Les gastro-entéro-colites à éosinophiles chez l'enfant : des maladies de plus en plus fréquentes

Eosinophilic gastroenteritis and colitis in pediatric patients: Increasingly frequent diseases

J. Lemale<sup>a,\*</sup>, L. Dainese<sup>b</sup>, P. Tounian<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, hôpital Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

<sup>b</sup> Service d'anatomo-pathologie, hôpital Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### Summary

Eosinophilic gastrointestinal disorders are a heterogeneous group of disorders characterized by no specific digestive symptoms associated with dense eosinophilic inflammation of the gastrointestinal tract in the absence of known causes for such tissue eosinophilia. Among these diseases, eosinophilic gastroenteritis (EGE) and colitis (EC) are less common than esophagitis, but their incidence and prevalence have been increasing over the past decade due in part to increased disease recognition. The exact pathophysiology is not clear: EGE and EC are immune-mediated diseases implicating adaptive T-helper cell type 2 immunity. According to the site of eosinophilic infiltration, there is a wide spectrum of digestive symptoms ranging from food refusal, nausea, vomiting, abdominal pain, weight loss, gastrointestinal bleeding (anemia), protein losing enteropathy, ascites, bowel obstruction or perforation for EGE and diarrhea  $\pm$  bleeding for CE. Endoscopic lesions are not specific: friability, erythematous mucosa with superficial erosions, or ulceration is often observed. Histologically, markedly increased numbers of mucosal eosinophils are seen in biopsy specimens. However, no standards for the diagnosis of EGE or CE exist and few findings support the diagnosis: intraepithelial eosinophils, eosinophil crypt abscesses, and eosinophils in muscularis mucosa and/or submucosa. Other organs are not involved. The other causes of tissue eosinophilia (infections, inflammatory bowel diseases) should be excluded. Food allergy appears to play a central role in driving inflammation in EGE and CE, as evidenced by symptomatic improvement with initiation of food exclusion or elemental diets. Dietary treatment should be the

### Résumé

Les gastro-entérites et colites à éosinophiles sont des affections rares dont l'incidence augmente depuis une dizaine d'années. Elles sont caractérisées par une infiltration éosinophilique importante d'un segment du tube digestif responsable de symptômes souvent peu spécifiques. Contrairement aux œsophagites à éosinophiles dont les critères diagnostiques et de prise en charge sont actuellement bien établis, il n'existe aucun consensus sur le diagnostic et le traitement de ces affections. Leur présentation clinique varie selon la localisation de l'infiltration des éosinophiles et la profondeur de l'atteinte tissulaire. L'aspect endoscopique est souvent celui d'une muqueuse érythémateuse avec des micro-ulcérations superficielles. Sur le plan histologique, le diagnostic ne doit pas se contenter d'une simple augmentation du nombre d'éosinophiles dans la muqueuse, des signes associés d'inflammation aiguë ou chronique doivent y être associés. De même, les autres causes d'augmentation des éosinophiles dans la muqueuse digestive doivent être éliminées. Un bilan allergologique est préconisé, les tests cutanés étant cependant souvent peu contributifs. Chez l'enfant, un régime d'évictions alimentaires doit être le premier traitement proposé. En cas d'échec ou dans les formes sévères, une corticothérapie systémique est conseillée. En cas de rechute, l'utilisation d'immunosuppresseurs voire de biothérapie peut être utile.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

e-mail : [julie.lemale@trs.aphp.fr](mailto:julie.lemale@trs.aphp.fr) (J. Lemale).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.04.005> Archives de Pédiatrie 2015;22:769-777  
0929-693X/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

first therapeutic option in children. If the elimination diet fails, corticosteroids are currently the best characterized treatment but appropriate duration is unknown and relapses are frequent. In severe forms, immunomodulators or biologic agents (anti-IL5, anti-IgE, or anti-TNF $\alpha$ ) can potentially play a role in the treatment of EGE and CE.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les pathologies digestives à éosinophiles forment un groupe hétérogène de maladies chroniques caractérisées par des symptômes digestifs variés non spécifiques associés à une inflammation éosinophilique d'un ou plusieurs segments du tube digestif. Selon la localisation des éosinophiles, on distingue 3 entités cliniques ; les œsophagites à éosinophiles (OE), les gastro-entérites à éosinophiles (GEE) et les colites à éosinophiles (CE). Leur incidence et leur prévalence sont en augmentation depuis une dizaine d'années mais il n'est pas exclu qu'elles aient été, jusqu'à il y a peu de temps, insuffisamment diagnostiquées compte-tenu de l'éventail de symptômes non spécifiques qu'elles engendrent. Nous nous intéresserons dans cette étude aux deux dernières entités, bien moins connues que les œsophagites à éosinophiles.

## 2. Les GEE

Contrairement aux OE dont la prévalence pourrait atteindre jusqu'à 4/10 000 personnes dans certains pays, les GEE sont des maladies rares. Depuis la première description en 1937, environ 300 cas ont été rapportés dans la littérature concernant aussi bien l'adulte que l'enfant [1]. Les centres de références Nord-américains évaluaient dans les années 1980 la maladie à un 1 cas pour 100 000 personnes. Les observations sont en augmentation depuis les années 2000 avec une prévalence actuelle estimée à 22 cas pour 100 000 personnes [2].

### 2.1. Distribution des éosinophiles dans le tube digestif : la frontière entre le normal et le pathologique

Les éosinophiles résident normalement dans la muqueuse de tous les segments digestifs sauf dans l'œsophage. Il existe un gradient proximal à distal de la densité des éosinophiles du tube digestif. Par ailleurs, dans la *lamina propria* de l'intestin grêle, les éosinophiles sont plus concentrés en profondeur qu'à la surface et sont plus nombreux entre les cryptes qu'entre les villosités. Ces cellules représentent 20 à 30 de la population cellulaire dans l'intestin grêle. Ils sont facilement visualisés en anatomo-pathologie avec une coloration standard type hématoxyline-éosine-safran (HES). Il n'existe aucun consensus sur le nombre d'éosinophiles normalement

présents dans la muqueuse digestive, sauf dans l'œsophage où un nombre supérieur à 15 par champ (HPF) est désormais retenu comme pathologique et permet de poser le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles [3]. Peu d'études rapportent le nombre théorique « attendu » d'éosinophiles dans la muqueuse digestive car, d'une part, ces cellules sont rarement comptabilisées lorsque les biopsies sont considérées comme normales et d'autre part les enfants n'ayant pas de symptômes digestifs n'ont pas d'endoscopie. De plus, plusieurs facteurs environnementaux comme le climat, la vie urbaine ou rurale et l'alimentation semblent influencer le nombre d'éosinophiles [4,5]. Une étude a dénombré un taux moyen d'éosinophiles de 8/HPF dans l'antra et de 11/HPF dans le fundus chez des enfants ayant des biopsies gastriques normales [6]. Dans l'intestin grêle, certains auteurs ont établi une limite normale d'éosinophiles à 20/HPF alors que d'autres l'estiment à 50/HPF [6,7]. Dans une étude française prospective, ayant pour objectif de quantifier le nombre d'éosinophiles/HPF dans la muqueuse digestive d'enfants symptomatiques, les taux d'éosinophiles [moyenne-maximum (écart-type)] étaient de 3,27-40 (4,7) sur 342 biopsies antrales, de 2,11-38 (3,76) sur 453 biopsies fundiques, et de 4,80-46 (7,7) sur 167 biopsies duodénales [8].

### 2.2. Physiopathologie

La physiopathologie précise est actuellement inconnue. Il semblerait que chez les individus en bonne santé, les éosinophiles soient présents en petit nombre dans le tube digestif dans un état quiescent, pour pouvoir en cas d'infection, notamment parasitaire, se multiplier et s'activer rapidement. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le passage des éosinophiles d'une fonction dite « normale » (maintenance de l'homéostasie cellulaire) à un rôle pathologique. Certains auteurs suggèrent que dans les GEE l'activation des éosinophiles serait due à un dysfonctionnement immun secondaire à un facteur environnemental mimant une infection [9]. D'autres travaux évoquent la possibilité qu'une simple augmentation du nombre des cellules éosinophiles due à un événement environnemental serait responsable d'une rupture de l'homéostasie cellulaire au sein de la muqueuse engendrant une augmentation globale de l'activation de ces cellules [10]. Dans les deux cas, les lésions histologiques seraient alors déclenchées par l'infiltration éosinophilique, la dégranulation de ces cellules mais également par un processus inflammatoire

impliquant notamment les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales digestives et les mastocytes dont le rôle précis dans cette pathologie reste à définir. Le relargage par les lymphocytes T de cytokines comme l'interleukine (IL) 3 et l'IL5 pourrait être responsable du recrutement et de l'activation des éosinophiles [9]. Par ailleurs, l'éotaxine 3 sécrétée par les cellules épithéliales jouerait un rôle dans la régulation du *homing* des éosinophiles dans la *lamina propria* de l'estomac et de l'intestin grêle.

Les éosinophiles sont souvent impliqués dans les pathologies allergiques. Une prévalence élevée d'allergies a été notée chez les patients atteints de GEE. Dans cette population, une étude a rapporté une prévalence de 63 % de rhinite allergique, de 39 % d'asthme et de 40 % d'eczéma [11]. Le mécanisme physiopathologique des GEE se situerait entre une forme IgE-médiée et non IgE-médiée d'allergie. Sur un terrain génétique prédisposant, des facteurs environnementaux tels que les allergènes alimentaires ou respiratoires pourraient déclencher cette réaction inflammatoire et entraîner une dégranulation des mastocytes et le recrutement des éosinophiles.

Un modèle animal de GEE a été observé avec des rats mutés pour le gène *Lyp* codant pour une GTPase de la protéine GIMAP5 impliquée dans la protection des cellules contre l'apoptose. Les murins homozygotes pour cette mutation ont une perte de poids et une diarrhée. Une augmentation des éosinophiles et des mastocytes est observée sur les biopsies de leur intestin grêle. Les cellules T *Lyp/Lyp* sécrètent un taux élevé d'IL4, d'IL5 et d'IL13 orientant vers un phénotype Th2 habituellement présent dans les maladies atopiques. Des taux élevés d'IgE sont également observés [12].

L'efficacité de certains traitements oriente également, au moins en partie, vers un mécanisme allergique. L'amélioration des symptômes chez l'enfant après un régime élémentaire et leur récurrence à la réintroduction de certains aliments confirment l'implication probable de certains allergènes alimentaires. Récemment, le traitement de 9 adultes atteints de GEE avec un anticorps monoclonal anti-IgE a montré une diminution des éosinophiles dans le sang et dans la muqueuse intestinale. Dans la mesure où la diminution n'est souvent que partielle, cela suggère que des mécanismes non IgE-médiés pourraient également être impliqués. Enfin, par extrapolation des travaux sur les OE, une susceptibilité génétique à développer une GEE est très probable. Des gènes comme *TSLP* (*thymic stromal lymphopoietin*) codant pour une protéine capable d'activer les mastocytes et son récepteur CRLF2, ainsi que les gènes *CCL26* (codant pour l'*eotaxin 3*) et *FLG* (codant pour la *filaggrin*) pourraient être impliqués dans cette pathologie [13].

### 2.3. Aspects cliniques

Les GEE peuvent apparaître à n'importe quel âge avec une prédominance chez les garçons. Même si la majorité des cas rapportés concernait des caucasiens, les descriptions cliniques

partout dans le monde ne suggèrent pas de prédominance ethnique. Une histoire personnelle d'allergie, d'eczéma, d'asthme est présente dans la majorité des cas. La survenue de symptômes après l'ingestion de certains aliments doit être recherchée. On observe parfois une variation des symptômes selon les saisons, notamment lors de l'exposition à certains pollens. Il faut rechercher une symptomatologie identique chez d'autres membres de la famille car des cas familiaux ont été décrits.

Les GEE sont responsables de symptômes non spécifiques. Nous considérons dans cette étude les GEE idiopathiques anciennement appelées gastro-entéropathies allergiques. Selon la topographie de l'infiltration éosinophilique, on peut distinguer plusieurs sous-entités, les gastrites à éosinophiles, les duodénites ou entérites à éosinophiles et les GEE. En cas de gastrite, les patients présentent fréquemment des douleurs abdominales, des nausées et vomissements et parfois des hémorragies digestives. En cas de duodénite, des symptômes évoquant une dyspepsie fonctionnelle sont fréquents [14]. En cas d'entérite avec atteinte plus étendue de l'intestin grêle, on observe souvent une diarrhée, une entéropathie exsudative. Indépendamment du site atteint, Klein et al. ont proposé une classification en fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive (*tableau 1*) [15]. L'atteinte séreuse est assez peu documentée chez l'enfant. Dans une série rétrospective de 10 enfants âgés en moyenne de 10,8 ans, les douleurs abdominales modérées, principalement au dessus de l'ombilic étaient le principal signe clinique. Dans le liquide d'ascite, les cellules éosinophiles représentaient plus de 60 % de la formule de la lignée blanche sans autre anomalie. Les anomalies endoscopiques étaient identiques aux autres formes (cf. infra) [16]. Sur le plan biologique, il existe une hyperéosinophilie périphérique dans deux cas sur trois [17]. Une étude chez l'adulte a mis en évidence qu'une éosinophilie sanguine  $\geq 1500/\mu\text{L}$  était associée à une atteinte plus étendue du tube digestif et à une moins bonne réponse aux traitements [18]. Cependant, Ko et al. dans un travail récent sur les gastrites à éosinophiles n'ont pas

**Tableau 1**  
Classification de Klein (gastro-entérite à éosinophiles).

Localisation des éosinophiles	Distribution (%)	Symptômes
Muqueuse	57,5	Nausées, vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif, anémie Malabsorption, diarrhée, entéropathie exsudative Retard de croissance
Muscleuse	30	Signes d'obstruction luminale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5	Ascite Ballonnement Péritonite

retrouvé l'hyperéosinophilie périphérique comme marqueur d'activité de la maladie [19]. Les IgE totales sont également augmentées dans la majorité des cas. Une anémie et une hypoalbuminémie sont fréquemment présentes (tableau II). L'intérêt de l'imagerie est limité, des sténoses digestives ou un épaississement des parois, notamment de l'estomac et de l'intestin grêle, peuvent être cependant visualisés en cas d'atteinte de la musculature. La fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodénales et gastriques (antre et fundus) permet de faire le diagnostic. Des biopsies œsophagiennes doivent également être réalisées à titre systématique. Sur le plan macroscopique endoscopique, un érythème gastrique et duodénal, des plis gastriques épais, une muqueuse friable parfois nodulaire ou parsemée de micro-ulcération peuvent être visualisés (fig. 1). Cependant, dans certains cas, la fibroscopie est normale. Les prélèvements doivent être réalisés en zones saines et pathologiques avec au moins 6 biopsies dans chaque zone car il existe des formes hétérogènes. Sur le plan histologique, l'infiltration éosinophilique est retrouvée dans 26 à 81 % des cas dans l'estomac et dans 28 à 100 % des cas dans le duodénum [20].

Le diagnostic doit être posé par un anatomo-pathologiste expérimenté car indépendamment de l'augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse, plusieurs aspects histologiques doivent être recherchés pour définir une



Figure 1. Fibroscopie haute : aspect du bulbe avec muqueuse œdématisée et congestive, siège de micro-ulcérations.

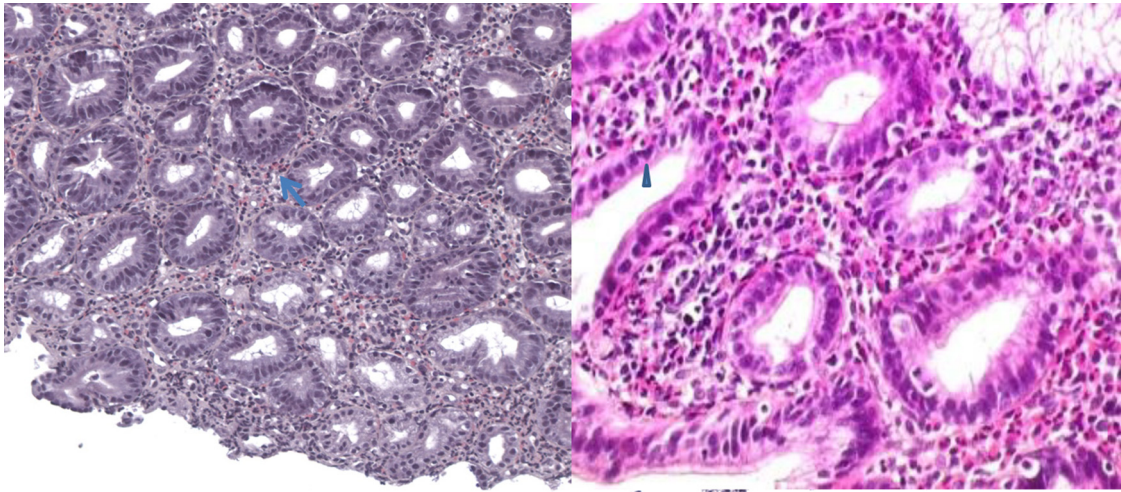
**Tableau II**  
**Quand évoquer une maladie digestive à éosinophiles ? (en dehors de l'OE).**

Maladies digestives à Eo	Éléments en faveur du diagnostic	Fréquence des signes
<i>Contexte évocateur</i>	Allergie/atopie	+++
	Perte de poids	+
	Anorexie	+
<i>Signes cliniques</i>		
Gastrite à Eo	Nausées/vomissements	++
	Hématémèse	+
	Épigastrie	++
Duodénite/entérite à Eo	Douleurs abdominales	+++
	Diarrhée	++
	EE, malabsorption	++
	Ascite	±
	Obstruction intestinale	±
	IIA	±
Colite à Eo	Diarrhée sanglante	+++
	Douleurs abdominales	+++
	Perforation colique	±
	Sténose colique	±
<i>Signes biologiques</i>	Anémie	++
	Carence martiale	++
	réfractaire	+++
	Hyperéosinophilie périphérique	++
	Hypoalbuminémie	

OE : œsophagites à éosinophiles ; Eo : éosinophiles ; EE : entéropathie exsudative ; IIA : invagination intestinale aiguë ; + : peu fréquent ; ++ : fréquent ; +++ : très fréquent ; ± : rare.

réelle entité pathologique. Les agrégats d'éosinophiles sont plus suspects que quelques éosinophiles isolés présents habituellement dans la muqueuse intestinale. Dans les atteintes de l'intestin grêle, des signes histologiques d'inflammation des cryptes avec destruction partielle ou totale, abcès cryptiques à éosinophiles, aspect dégénératif et régénératif de l'épithélium, présence d'éosinophiles intra-épithéliaux ou autres signes d'inflammation minime aiguë ou chronique doivent être présents pour pouvoir porter le diagnostic de GEE (fig. 2). L'étendue de l'atteinte doit être également précisée : dans un travail récent, une OE histologique a été observée chez 12 enfants sur 22 présentant une gastrite à éosinophiles [19]. La réciproque est également vraie : plusieurs travaux ont montré que jusqu'à 2/3 des patients ayant une OE pouvaient avoir une atteinte histologique d'un autre segment du tube digestif (estomac, intestin grêle, côlon) [21,22].

En cas de suspicion de GEE, il convient d'éliminer les causes responsables d'une augmentation des éosinophiles dans le sang et dans la muqueuse digestive (tableau III) [23]. En cas de gastrite à éosinophiles, la présence de la bactérie *Helicobacter pylori* doit toujours être éliminée car elle peut jouer un rôle dans le développement d'une hyperéosinophilie périphérique et gastrique, disparaissant avec l'éradication de celle-ci [24]. Des tests cutanés (*prick-tests* et *patches tests*) ainsi que la recherche d'IgE spécifiques à des allergènes alimentaires et respiratoires sont réalisés en pratique courante. Il n'est pas rare de trouver une sensibilisation à de multiples allergènes mais celle-ci n'est pas constante [25]. Dans les formes responsables d'une pseudo-obstruction intestinale, une biopsie chirurgicale profonde de la paroi digestive est parfois nécessaire pour faire le diagnostic de GEE et permettre le diagnostic différentiel avec une pseudo-obstruction intestinale chronique. Dans tous les cas, devant l'absence de signes spécifiques, la corrélation clinico-histologique est jugée sur la réponse au traitement.



**Figure 2.** Biopsies duodénales. Infiltration de cellules éosinophiles dans le chorion, éosinophiles regroupés en amas (flèche pleine), quelques éosinophiles intra-épithéliaux (tête de flèche).

## 2.4. Évolution

L'évolution naturelle des GEE est peu connue car il n'existe pas d'études longitudinales prospectives et le nombre de cas rapportés est faible. Il semble, comme pour les OE, que certains patients ont une résolution complète des symptômes au cours du temps alors que d'autres ont une maladie persistante. Quand une sensibilisation à certains allergènes alimentaires est identifiée, le pronostic est bon après l'exclusion alimentaire. Il est néanmoins possible que la maladie évolue et touche d'autres segments du tube digestif, il convient alors d'être prudent car une GEE peut être le précurseur d'autres maladies et notamment des syndromes hyperéosinophiliques. Les formes étendues et notamment celles avec atteinte associée de l'œsophage auraient une évolution moins favorable et une moins bonne réponse aux traitements [19].

## 2.5. Traitement

Les recommandations de prise en charge des GEE sont limitées à des cas cliniques ou des petites séries rétrospectives. Quand des sensibilisations à des aliments sont identifiées par des tests allergologiques, un régime d'éviction est préconisé. Celui-ci doit être élaboré avec l'aide d'une diététicienne afin d'éduquer les patients et d'éviter des carences secondaires. En cas d'atteinte sévère avec malabsorption et troubles de la croissance staturo-pondérale, la résolution complète des symptômes nécessite souvent l'utilisation d'une diète élémentaire pendant au moins 6 à 8 semaines voire plus longtemps. Le respect strict d'un tel régime est souvent difficile à obtenir chez l'enfant et l'adolescent et les rechutes sont fréquentes à l'arrêt des mesures diététiques [26]. Quand aucune sensibilisation alimentaire n'est mise en évidence ou si un régime élémentaire a échoué, un traitement par

**Tableau III**

**Diagnostic différentiel d'une maladie digestive à éosinophiles (en dehors de l'OE).**

Site de l'atteinte	Diagnostic différentiel
Estomac	Gastrite à Hp Gastrite à CMV
Duodénum/grêle	Maladie cœliaque
Colon	Colite à CMV MICI (RCH) Colite radique
	Syndrome hyperéosinophilique Parasitose Prise de médicaments (carbamazépine, sels d'or, rifampicine, AINS, tacrolimus...) MICI (Crohn) Lymphome Tuberculose Vascularite (Churg-Strauss) Connectivite (sclérodémie) Syndrome de Toloso-Hunt Antécédents de transplantation d'organe

OE : œsophagites à éosinophiles ; Hp : *Helicobacter pylori* ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; RCH : rectocolite hémorragique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CMV : cytomégalovirus.

prednisone ou méthylprednisone éventuellement associé à des corticoïdes locaux (fluticasone ou budésonide déglutis) est recommandé [27,28]. Lorsque des allergènes environnementaux ont été identifiés, les patients doivent être traités par des anti-histaminiques et des corticoïdes intra-nasaux. À part, les formes de GEE avec atteinte sévère répondent bien à une corticothérapie intraveineuse initiale poursuivie per os pendant plusieurs semaines [16].

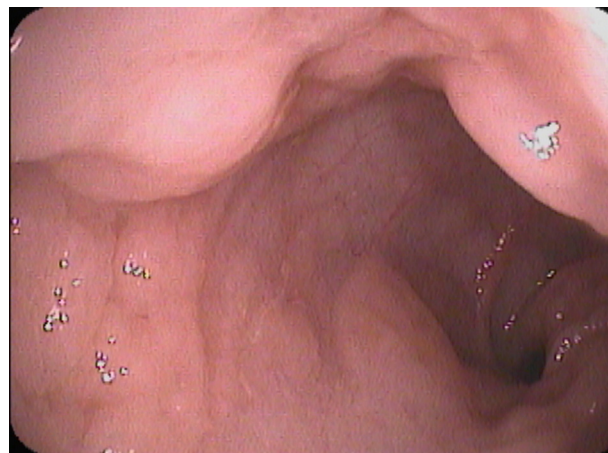
En cas d'échec, des petites séries de patients ont été traitées avec succès par du cromoglycate de sodium oral [29], des anti-leucotriènes (montelukast) [30], des anti-histaminiques (kétotifène), des anticorps humanisés anti-IL5, et des anticorps anti-IgE (omalizumab) [31]. Dans certains cas, des agents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le méthotrexate ou même plus récemment les *anti-tumor necrosis factor alpha* (anti-TNF- $\alpha$ ) ont permis d'obtenir une amélioration clinique [32].

### 3. Les CE

Les CE sont également des pathologies rares avec seulement quelques petites séries de patients publiées. Il n'existe aucune étude de prévalence. Cela tient probablement au fait que cette entité est difficile à définir en l'absence de critères histologiques bien établis [33]. Cette pathologie semble cependant en augmentation ou tout au moins plus souvent diagnostiquée comme en témoigne l'augmentation des nombres de cas publiés ces 10 dernières années. Alfadda et al. ont rapporté moins de 10 cas cliniques ou petites séries de patients dans les années 1970 à plus de 100 dans les années 2000 [34].

#### 3.1. Physiopathologie

La physiopathologie demeure également imprécise mais présente des similitudes avec les autres pathologies à éosinophiles. Des affections bipolaires (GEE et CE) ont d'ailleurs été rapportées. Il existe une prédisposition génétique comme en témoigne la description de formes familiales [11]. L'exposition à des facteurs environnementaux (allergènes respiratoires et alimentaires) activant les LT conduit à l'expression d'interleukines, de chémokines et d'éotaxines responsables de l'infiltration éosinophilique et de la réaction inflammatoire. Le déclenchement de la maladie par un mécanisme IgE-médié ou non reste débattu. Certains auteurs ont suggéré que l'accumulation de mastocytes dans le tissu interstitiel colique était responsable de la présence d'IgE [35]. D'autres ont mis en avant un processus non IgE-médié passant par les lymphocytes CD4 de type Th2. Un terrain atopique est souvent présent puisque jusqu'à 80 % des patients ont un autre type d'allergie [11]. De plus, chez certains nourrissons, des anomalies immunitaires mineures comme des taux bas d'IgA et d'IgG4 ont été rapportées. Ces anomalies pourraient être responsables d'une moins bonne efficacité de la barrière intestinale contre le passage de macromolécules [36].

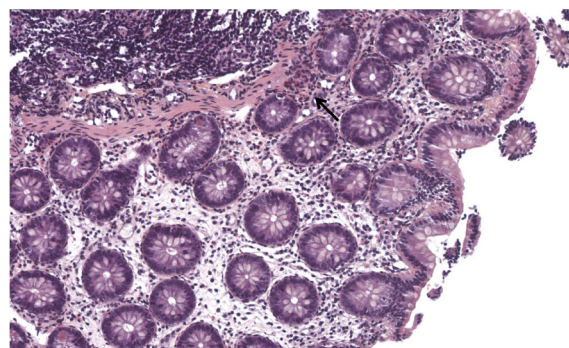


**Figure 3.** Coloscopie : muqueuse sigmoïdienne oedématisée avec présence d'une hyperplasie lymphonodulaire.

#### 3.2. Présentation clinique et diagnostic

Les CE, anciennement appelées colites allergiques, ont une distribution bimodale, touchant plus fréquemment les nourrissons autour de 2 mois et les adolescents. Les symptômes sont variables et dépendent du degré et de la localisation de l'infiltration éosinophilique. L'atteinte peut être segmentaire mais également pancolique. Les nourrissons ont volontiers une diarrhée glairo-sanglante traînante contrastant avec un état général conservé. Les enfants plus grands présentent également des selles diarrhéiques, sanglantes ou non, souvent associées à des douleurs abdominales, une perte de poids et une anorexie. Le tableau peut parfois mimer une recto-colite hémorragique [37].

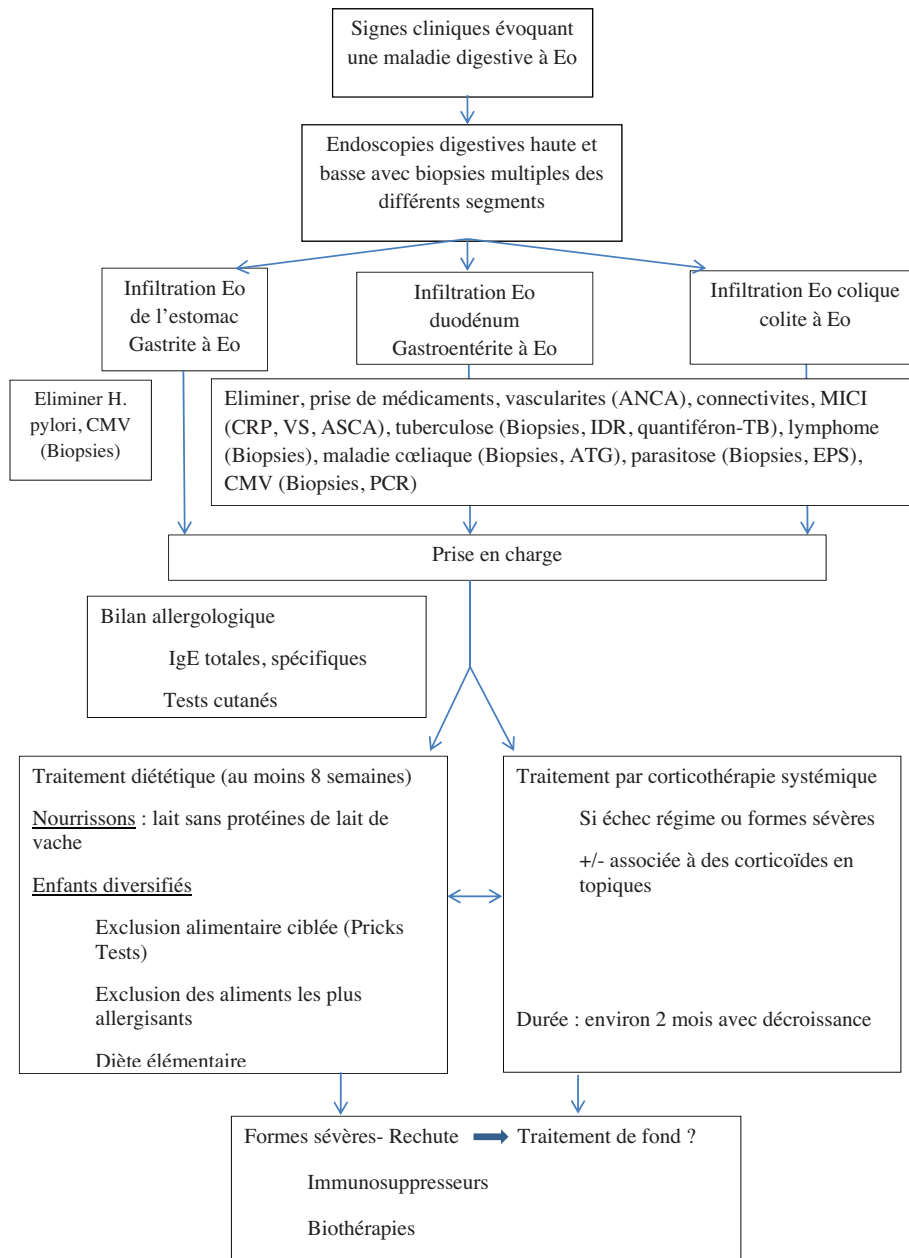
Sur le plan biologique, une anémie ferriprive est souvent observée, ainsi qu'une hypo-albuminémie par entéropathie exsudative. L'hyperéosinophilie est en revanche plus rare que dans les GEE. Il n'y a communément pas de syndrome inflammatoire biologique. La coloscopie révèle un aspect macroscopique non spécifique avec souvent une hyperplasie lymphonodulaire, un érythème de la muqueuse, parfois en patch et dans certains cas



**Figure 4.** Biopsies coliques. Colite à éosinophiles avec infiltrat riche en éosinophiles, regroupés en amas (flèche) et extension vers la musculaire muqueuse.

la présence d'ulcérations superficielles (fig. 3). L'endoscopie est parfois décrite comme normale. Sur le plan histologique, il faut distinguer un processus pathologique de la présence normale d'éosinophiles dans la muqueuse colique avec un gradient descendant oral-aboral (cæcum : 35 éosinophiles/HPF, rectum : 10 éosinophiles/HPF). Certains auteurs ont défini une classification de l'infiltration éosinophilique de la muqueuse, considérée comme minime si les éosinophiles sont  $< 10$ /HPF, modérée entre 10 et 20 et sévère si  $\geq 20$ /HPF [38]. Dans les CE, la muqueuse est le siège d'un infiltrat riche en éosinophiles au

niveau de la *lamina propria* avec souvent une extension à travers la musculaire muqueuse voire la sous-muqueuse (fig. 4). Des abcès cryptiques ainsi qu'une hyperplasie lymphoïde sont également courants. Ces aspects peuvent être segmentaires ou diffus, justifiant la réalisation de biopsies multiples. Dans les formes sévères de CE, la distinction avec une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) est parfois difficile. Des nouvelles méthodes d'immunohistochimie se développent et devraient permettre de différencier les deux entités. Un travail récent vient de montrer qu'il existait une augmentation des



**Figure 5.** Diagramme décisionnel. Eo : éosinophiles ; *H. pylori* : *Helicobacter pylori* ; ANCA : *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* ; MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; CRP : protéine C réactive ; VS : vitesse de sédimentation ; ASCA : *anti-saccharomyces cerevisiae antibody* ; IDR : intra-dermo réaction ; PCR : amplification génique ; ATG : anticorps anti-transglutaminases ; EPS : examen parasitologique des selles.

lymphocytes intra-épithéliaux à éotaxine chez les enfants présentant une CE comparés à ceux atteints d'une MICI [39]. Il convient pour porter le diagnostic de CE d'éliminer également toutes les causes possibles d'infiltration de la muqueuse colique par des éosinophiles ; il faut ainsi exclure une infection parasitaire (helminthiases), la prise de médicaments (surtout carbamazépine, rifampicine, inhibiteurs de la calcineurine), une vascularite (syndrome de Churg-Strauss, sclérodermie) ou un syndrome hyperéosinophilique (fig. 5). Les investigations allergologiques ont un intérêt limité. Les *prick-tests* négatifs permettent d'exclure une forme d'allergie IgE-médiée. Leur positivité oriente vers une allergie alimentaire à l'origine de la CE.

### 3.3. Traitement

Les formes du nourrisson alimenté par préparation infantile sont traitées par l'exclusion des protéines de lait de vache avec substitution par un hydrolysate extensif voire une solution d'acides aminés. Un régime sans protéines de lait de vache chez la mère doit être tenté pour les enfants allaités. Ce régime entraîne dans la majorité des cas une amélioration de la symptomatologie dans les 72 heures mais peut également être plus longue avec un arrêt des rectorragies 1 à 2 mois seulement après l'exclusion des protéines de lait de vache. Dans les formes de l'enfant plus grand et de l'adolescent, la réponse au régime est souvent moins bonne d'autant que des allergènes alimentaires sont rarement identifiés. La corticothérapie systémique est souvent utilisée avec succès mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt. Dans ces cas, des traitements de fond par immunosuppresseurs comme l'azathioprine peuvent être tentés [40]. Par ailleurs, comme pour les GEE, les nouvelles biothérapies par omalizumab (anti-IgE) ou mépolizumab (anti-IL5) pourraient être au moins partiellement efficaces dans les formes sévères mais d'autres travaux avec des séries de patients plus grandes sont nécessaires pour confirmer leur intérêt [31,41].

## 4. Conclusion

Les GEE et CE restent des maladies rares bien que leur fréquence ait augmenté au cours des dernières années. Les symptômes cliniques étant variés et peu spécifiques, leur diagnostic repose sur l'histologie et nécessite un anatomopathologiste expérimenté. L'évolution naturelle est inconnue et peut être spontanément favorable. Les régimes d'éviction alimentaire, pouvant aller jusqu'à un régime élémentaire, doivent être tentés en premier lieu pour les GEE et les CE du nourrisson. Ce n'est qu'en cas d'échec que le recours aux corticoïdes par voie systémique voire aux immunosuppresseurs ou aux biothérapies peut être envisagé (fig. 5).

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Kaijser R. Zur kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanal vom standpunkt des chirurgen aus. Arch Klin Chir 1937;188:36-64.
- [2] Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. Gastroenterol Clin North Am 2014;43:317-27.
- [3] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: update consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:4-20.
- [4] Pacal RR, Gramlich TL, Parker KM, et al. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. Mod Pathol 1997;10:363-5.
- [5] Polydorides AD, Banner BF, Hannaway PJ, et al. Evaluation of site-specific and seasonal variation in colonic mucosal eosinophils. Hum Pathol 2008;39:832-6.
- [6] DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, et al. Quantify and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. Pediatr Dev Pathol 2006;9:210-8.
- [7] Lowickh A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. Mod Pathol 1996;9:110-4.
- [8] Kalach N, Huvenne H, Gosset P, et al. Eosinophil counts in upper digestive mucosa of Western European children: variations with age, organs, symptoms, Helicobacter pylori status, and pathological findings. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:175-82.
- [9] Masterson JC, Furuta GT, Lee JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:515-22.
- [10] Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, et al. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. Clin Exp Allergy 2010;40:563-75.
- [11] Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002;141:576-81.
- [12] Cousins L, Graham M, Toozé R, et al. Eosinophilic bowel disease controlled by the BB rat-derived lymphopenia/giamp5 gene. Gastroenterology 2006;131:1475-85.
- [13] Rothenberg ME, Spergel JM, Sherill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. Nat Genet 2010;42:289-91.
- [14] Neilan NA, Dowling PJ, Taylor DL, et al. Useful biomarkers in pediatric eosinophilic duodenitis and their existence: a case-control, single-blind, observational pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:377-84.
- [15] Klein NC, Hargrove RL, Slesinger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine 1970;49:299-319.
- [16] Teng Xi, Xu L, Wu J, et al. Clinical and morphological features of serosal form of eosinophilic gastroenteritis in a retrospective study of 10 children. Fetal Pediatr Pathol 2013;32:276-83.
- [17] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31:54-8.
- [18] Lee J, Dierkhising R, Wu TT, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) with peripheral eosinophilia: a retrospective review at Mayo Clinic. Dig Dis Sci 2011;56:3254-61.
- [19] Ko HM, Morotti RA, Yershov O, et al. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. Am J Gastroenterol 2014;109:1277-85.
- [20] Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. Paediatr Drugs 2002;4:563-70.



- [21] Liacouras CA, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a subset of eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:253–8.
- [22] Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731–8.
- [23] Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin* 2009;29:53–63.
- [24] Papadopoulos AA, Tzathas C, Polymeros D, et al. Symptomatic eosinophilic gastritis cured with *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2005;54:1822.
- [25] Ishimura N, Furuta K, Sato S, et al. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1306–13.
- [26] Chehade M, Magid MS, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:516–21.
- [27] Chen MJ, Chu CH, Lin SC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003;9:2813–6.
- [28] Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:425–7.
- [29] Di Gioacchino M, Pizzicannella G, Fini N, et al. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990;45:161–6.
- [30] Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:506.
- [31] Foroughi S, Foster B, Kim N, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:594–601.
- [32] Turner D, Wolters VM, Russell RK, et al. Anti-TNF, infliximab, and adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:492–7.
- [33] Yan BM, Schaffer EA. Primary eosinophilic disorders of gastrointestinal tract. *Gut* 2009;58:721–32.
- [34] Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull* 2011;100:59–72.
- [35] Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, et al. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol* 2006;34:228–30.
- [36] Ojuawo A, St Louis D, Lindley KJ, et al. Non-infective colitis in infancy: evidence in favour of minor immunodeficiency in its pathogenesis. *Arch Dis Child* 1997;76:345–8.
- [37] Elawad MA, Hill SM, Smith V, et al. Eosinophilic colitis after infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:S243.
- [38] Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, et al. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:208–15.
- [39] Torrente F, Barabino A, Bellini T, et al. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:300–7.
- [40] Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11–28.
- [41] Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312–9.