



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

# Les œsophagites à éosinophiles

## *Eosinophilic esophagitis*



**J. Lemale**

*Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, hôpital Trousseau, groupe hospitalier Est-parisien, AP-HP, 26, avenue du Dr-A.-Netter, 75571 Paris cedex 12, France*

Accepté le 26 février 2018

### MOTS CLÉS

Œsophagites à éosinophiles ;  
Allergie alimentaire ;  
Enfant ;  
Nutrition

**Résumé** Les œsophagites à éosinophiles sont des pathologies chroniques, immunes, médiées par un antigène entraînant une dysfonction de l'œsophage et caractérisée par la présence d'une inflammation de la muqueuse avec une prédominance d'éosinophiles à l'histologie. Les manifestations cliniques sont non spécifiques et varient selon l'âge. Chez le jeune enfant, des vomissements, un reflux gastro-œsophagien atypique ou encore des difficultés alimentaires sont observées. Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, la symptomatologie est dominée par une dysphagie avec parfois des impactions alimentaires. La physiopathologie reste imparfaitement comprise, il existe une composante génétique indéniable et un terrain atopique est souvent observé. L'étude histologique de la muqueuse œsophagienne permet de faire le diagnostic après la réalisation de biopsies œsophagiennes multiples lors d'une fibroscopie digestive haute. La présence de plus de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement est considérée comme pathologique. Un traitement d'épreuve de 2 mois par inhibiteurs de la pompe à protons est nécessaire pour éliminer une éosinophilie œsophagienne sensible aux inhibiteurs de la pompe à protons. En cas de persistance des éosinophiles au-delà du seuil pathologique, une prise en charge diététique ou médicamenteuse est nécessaire. Selon les cas, une solution d'acides aminés, un régime éliminant les 6 aliments les plus allergisants ou une éviction ciblée de certains aliments sont proposés. Sinon, les traitements par corticoïdes déglutis ont une efficacité prouvée. Les autres traitements, notamment les biothérapies, n'ont pas encore d'indication.  
© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Adresse e-mail : [julie.lemale@aphp.fr](mailto:julie.lemale@aphp.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2018.02.006>  
0987-7983/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

**KEYWORDS**

Eosinophilic esophagitis;  
Food allergy;  
Children;  
Nutrition

**Summary** Eosinophilic esophagitis is a chronic immune mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologic evidence of eosinophilic inflammation of the mucosa. It is one of the most prevalent esophageal diseases which can manifest by vomiting, atypical regurgitations, feeding difficulties in young children and by heart burn, dysphagia, nighttime cough and food impaction in older children and adolescent. Pathogenesis is not totally understood, genetic inheritance is observed and the disease is strongly associated with atopy. The diagnosis can be made only by endoscopy with biopsies obtained from multiples places in the esophagus. The presence of greater than 15 eosinophils per high-powered field is necessary to confirm the diagnosis. Allergy testing has poor correlation to disease activity. When the diagnosis is suspected, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia should be eliminated by a 2-months proton pump inhibitor test before a new upper endoscopy. If the diagnosis is confirmed, both medication and dietary therapy treatment should be considered. Dietary elimination can induced clinical and histological remission and is better tolerated in young children. Several forms of elimination diet are possible: the use of an elemental diet with a strict amino acid-based formula, eliminating the six most common food allergens (milk, eggs, wheat, soy, nuts, shellfish) or selectively eliminating particular foods from the diet. Another management consists to use swallowed, topical corticosteroids. These treatments are effective at reducing mucosal eosinophil counts and probably at limiting submucosal fibrosis. Other therapies like biologics or immunosuppresses are currently limited. © 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

## Introduction

Les œsophagites à éosinophiles (OE) sont des maladies chroniques inflammatoires de l'œsophage entraînant une dysfonction de celui-ci en rapport avec une infiltration éosinophilique de la muqueuse. Elles atteignent aussi bien les adultes que les enfants. Même si les premières descriptions datent des années 1970, elles ont été décrites comme une entité clinico-pathologique distincte au début des années 1990 [1].

La définition de l'OE est histologique et correspond à la présence de plus de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement (HPF) sur au moins une biopsie de la muqueuse œsophagienne associée ou non à d'autres signes microscopiques comme des micro-abcès éosinophiliques, des éosinophiles intra-épithéliaux ou des granules éosinophiliques extra-cellulaires [2].

## Données épidémiologiques

Une méta-analyse récente réalisée avec des études d'Amérique et d'Europe du Nord a retrouvé un taux d'incidence de 5,1/100 000/an chez l'enfant mais une grande hétérogénéité existait entre les travaux [3]. Toutes les études épidémiologiques tendent cependant à dire que l'incidence des OE a augmenté ces dernières années indépendamment de l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués grâce à une meilleure reconnaissance des symptômes [4]. La prévalence actuelle chez l'enfant serait en Amérique et Europe du Nord de 29,5/100 000 individus [3].

## Facteurs de risque

Il existe une prédisposition génétique indéniable comme en témoignent les études réalisées chez les jumeaux monozygotes qui retrouvent une atteinte concomitante dans 58 % des cas [5]. Il existe une prédominance chez les garçons avec un ratio 3:1 [2]. Un terrain atopique (allergie alimentaire, asthme, rhinite allergique, eczéma) personnel ou familial est retrouvé à l'interrogatoire dans 26 à 50 % des cas [6]. De façon plus récente, une immunothérapie orale ou sublinguale a été associée au risque de développer une OE [7]. Les autres associations évoquées comme une naissance par césarienne, une co-infection par un *Helicobacter pylori*, des taux abaissés de vitamine D ou encore des associations avec d'autres pathologies auto-immunes doivent être confirmées par d'autres études.

## Physiopathologie

Une prédisposition génétique est maintenant reconnue. Parmi les gènes candidats, le gène *CCL26* codant pour l'eotaxin-3 est associé aux OE. Cette protéine est surexprimée dans les cellules épithéliales œsophagiennes des patients et joue un rôle important dans le chémotaxisme des éosinophiles. D'autres gènes comme celui codant pour la filagrine ou le *TSLP* pourraient être impliqués. Par ailleurs, l'association des OE à certaines maladies du tissu conjonctif suppose un rôle du TGF $\beta$ . Différents acteurs de l'inflammation sont impliqués, notamment les cytokines IL5, IL 13 et le GM-CSF produits par différentes cellules inflammatoires après stimulation des cellules présentatrices

d'antigènes. Cette stimulation serait favorisée par une altération de la perméabilité de l'épithélium œsophagien. La production de ces cytokines déclencherait une réaction de type Th2 qui permettrait la prolifération des éosinophiles, mastocytes et basophiles. La sécrétion d'eotaxim-3 et de TSLP par les cellules épithéliales favoriserait l'attraction des cellules éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne [8]. Ces dernières en sécrétant différents médiateurs seraient à l'origine des lésions de la muqueuse et du remodelage tissulaire.

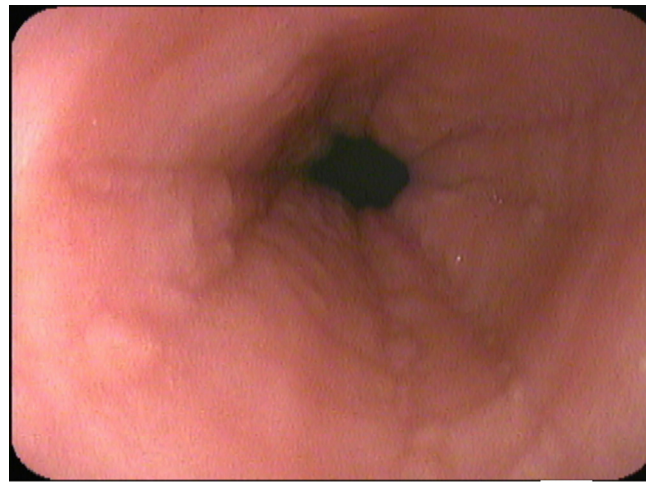
## Présentation clinique et diagnostic

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques pour affirmer le diagnostic. La présentation clinique diffère selon l'âge. Chez le nourrisson ou le petit enfant, les troubles de l'alimentation prédominent avec des vomissements, des régurgitations ou des refus alimentaires pouvant être responsables d'une altération de la croissance staturo-pondérale. Chez l'enfant plus grand, les vomissements souvent associés à des douleurs abdominales ou rétro-sternales sont retrouvés. À l'adolescence, des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO), une dysphagie ou des impactions alimentaires sont au premier plan. Une toux nocturne persistante doit également faire évoquer le diagnostic. L'interrogatoire doit également rechercher une modification du comportement alimentaire avec une prise plus abondante de boisson au cours des repas, une difficulté pour avaler les morceaux ou encore une mastication excessive.

Sur le plan biologique, les éosinophiles sont souvent augmentés ( $>700/\text{mm}^3$ ) dans le sang. Des IgE spécifiques positives pour des aliments, signant une sensibilisation, peuvent être présentes, l'aliment en cause étant responsable ou non de la maladie. De même, les tests cutanés allergologiques ont une faible corrélation avec l'activité de la maladie et ont peu d'intérêt en pratique [9].

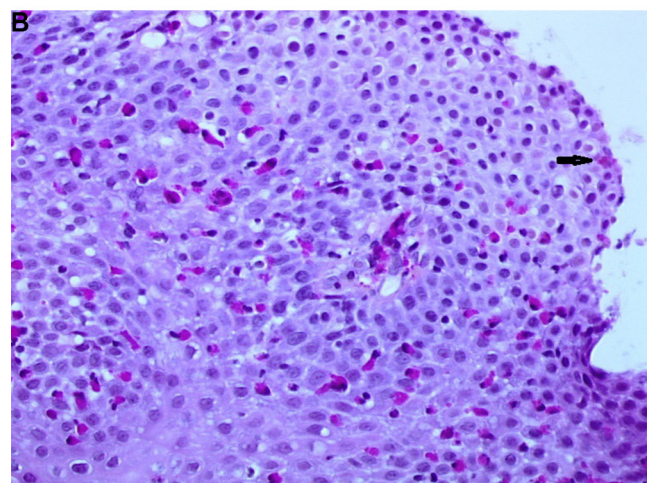
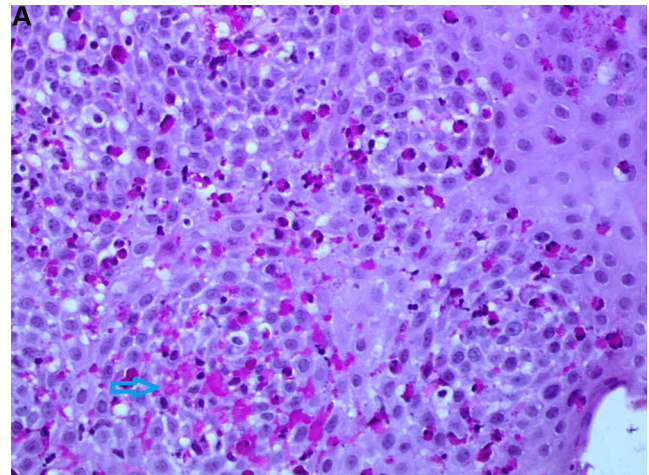
Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale doit être réalisée pour porter le diagnostic. L'aspect endoscopique est non pathognomonique. Il retrouve classiquement des stries longitudinales de l'œsophage, des dépôts blanchâtres, un aspect de trachéalisation de l'œsophage, une muqueuse épaissie réduisant le calibre de l'œsophage jusqu'à de véritables sténoses empêchant le passage de l'endoscope (Fig. 1). Un aspect endoscopique normal est également possible. La réalisation d'au moins 6 biopsies étagées de l'œsophage permettrait le diagnostic dans 97 % des cas. Sur le plan histologique, on observe une infiltration éosinophilique dense tendant à s'étendre sur tout l'œsophage avec parfois une hyperplasie de la zone basale. Outre le nombre d'éosinophiles supérieurs à 15/HPF, la présence d'éosinophiles intra-épithéliaux, une fibrose de la lamina propria et des micro-abcès à éosinophiles doivent être recherchés (Fig. 2). La sévérité de l'atteinte histologique n'est pas corrélée à l'activité de la maladie.

Le diagnostic différentiel principal chez l'enfant à tout âge est le RGO pathologique. La présence d'ulcérations ou érosions à l'endoscopie évoque avant tout ce diagnostic. Devant la présence d'éosinophiles au niveau du bas œsophage, certains auteurs ont proposé des scores de critères cliniques et endoscopiques pour permettre de



Name:  
ID:ID Age:10A Sex:M

**Figure 1.** Aspect endoscopique de l'œsophage avec stries longitudinales et trachéalisation.



**Figure 2.** A. Infiltration éosinophilique de la lamina propria ( $>15/\text{HPF}$ ) avec regroupement en amas des éosinophiles (flèche bleue). B. Présence d'éosinophiles intra-épithéliaux (flèche noire). Coloration HES, X400.

différencier les deux entités. Les autres diagnostics différentiels chez l'enfant plus grand concernent toutes les autres causes de dysphagie (achalasie, sténose congénitale de l'œsophage...).

### Prise en charge

Pour établir le diagnostic de façon formelle, un test aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à fortes doses (2 mg/kg/j) pendant 8 semaines est utile pour éliminer une entité distincte des OE, l'éosinophilie œsophagienne sensible aux IPP. Le mécanisme est peu clair, les IPP modèleraient le statut inflammatoire en inhibant l'expression de molécules d'adhésion vasculaire et en limitant la production de cytokines pro-inflammatoires et notamment de l'IL4 qui stimule l'eotaxine 3. Les symptômes pourraient être améliorés jusque dans 39 % des cas [10]. Après ce traitement de 2 mois par IPP, une seconde endoscopie digestive haute est recommandée y compris si les symptômes sont améliorés. Si les éosinophiles ont disparu, le diagnostic d'éosinophilie œsophagienne sensible aux IPP est posé et un traitement par anti-sécrétoires est préconisé au long cours. Si les critères histologiques d'OE sont toujours présents, le diagnostic peut être posé. Deux types de prises en charge sont alors possibles, un régime spécifique ou un traitement par des corticoïdes (Fig. 3) [11]. Chez le nourrisson ou le jeune enfant ayant une altération de la croissance staturo-pondérale une prise en charge diététique sera préférée. Les modifications diététiques peuvent se faire selon 3 techniques différentes, la mise en place exclusive d'une

solution d'acides aminés, l'exclusion des 6 aliments les plus allergisants (lait, blé, œuf, poisson, fruits à coque, soja) ou une éviction ciblée des aliments dans l'alimentation par déduction ou devant d'éventuels résultats positifs des tests allergologiques. L'administration d'une solution d'acides aminés par voie orale ou par sonde nasogastrique pendant au moins 4 à 12 semaines permet une résolution des symptômes dans 95 % des cas chez l'enfant avec une bonne cicatrisation de la muqueuse [12]. Au décours du régime, une réintroduction progressive des aliments est tentée et permet parfois d'identifier les aliments responsables. Cette technique facile d'utilisation chez le nourrisson est plus compliquée chez l'enfant plus grand ou à l'adolescence compte tenu de la monotonie de l'alimentation mais également des volumes importants devant être consommés pour avoir un apport calorique adéquat. L'élimination empirique des 6 aliments les plus allergisants est un régime restrictif difficile à mettre en œuvre en pédiatrie, les études pionnières avaient montré une amélioration des symptômes chez 75 % des patients mais une disparition inconstante des éosinophiles dans la muqueuse [13]. Idéalement, chaque réintroduction d'aliment doit être suivie d'une endoscopie afin de trouver l'allergène en cause, ce qui reste difficile à réaliser chez l'enfant. De façon plus récente, les mêmes auteurs ont montré qu'une alimentation excluant les 4 aliments les plus allergisants (lait, blé, soja et œuf) était un régime moins contraignant et quasiment aussi efficace [14]. L'élimination ciblée de certains aliments est réalisée selon l'histoire clinique et plus ou moins avec l'aide des tests allergologiques. En pratique, elle consiste souvent à éliminer le lait et blé pendant une période déterminée.

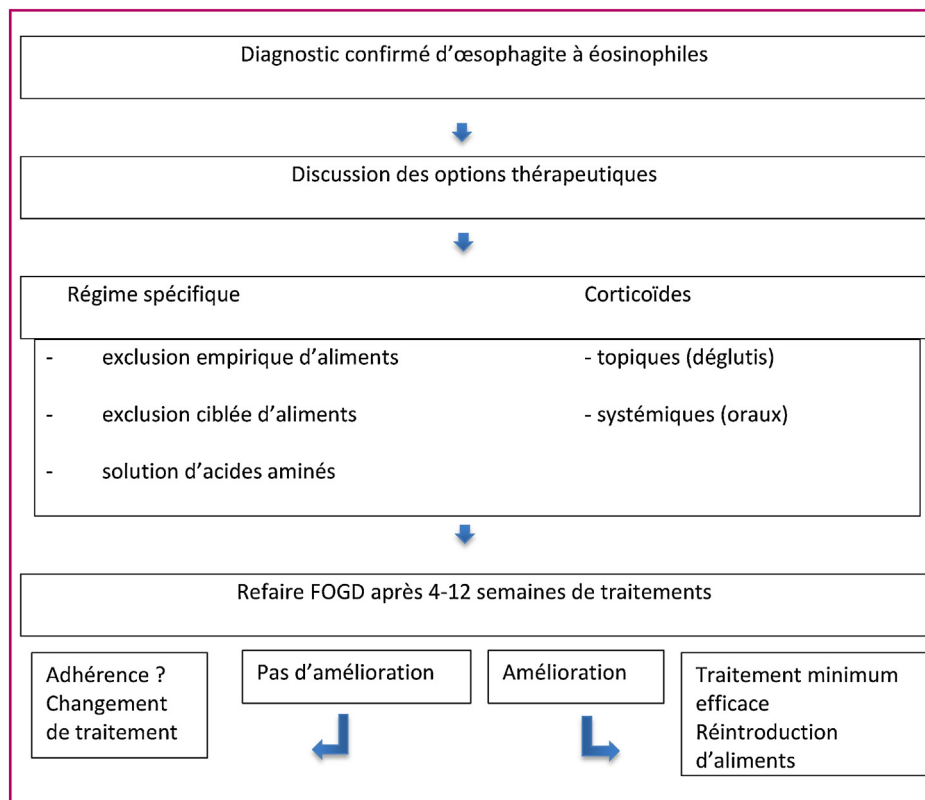


Figure 3. Prise en charge d'une œsophagite à éosinophiles, FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

L'autre option thérapeutique est l'utilisation des corticoïdes en topiques, déglutis, soit le fluticasone propionate, soit le budésonide visqueux [15–16]. Ces traitements entraînent une amélioration des symptômes et une normalisation de l'histologie pendant plusieurs semaines. Les doses recommandées de fluticasone varient selon l'âge, soit de 88 à 440 µg, 2 à 4 fois par jour chez le jeune enfant et entre 440 et 880 µg 2 fois par jour chez l'adolescent. Pour le budésonide, les doses dégluties sont de 1 mg avant 10 ans et 2 mg après 10 ans à administrer en 2 prises, les doses peuvent être doublées graduellement en cas d'absence de réponse [11]. Les effets secondaires sont moins importants qu'au cours d'une corticothérapie systémique mais des candidoses œsophagiennes, des épistaxis ou des sécheresses buccales sont décrits. Le traitement est mis en place pour une durée maximale de 3 mois, au-delà de laquelle une endoscopie est préconisée pour voir si le traitement peut être arrêté.

En cas d'atteinte sévère notamment avec une dysphagie invalidante, une corticothérapie systémique peut être mise en place.

En cas de sténoses œsophagiennes, situation beaucoup moins fréquente que chez l'adulte, des dilatations endoscopiques itératives sont réalisées.

Actuellement, la place des autres traitements est limitée. Les anticorps anti-IgE comme l'omalizumab n'ont pas d'effets sur les symptômes cliniques [17]. Les anticorps monoclonaux anti-IL5, cytokine impliquée dans le transfert des éosinophiles vers l'œsophage, ont, dans 2 études pédiatriques, permis une amélioration histologique mais les scores de symptômes n'étaient pas modifiés avec le traitement [18–19]. Chez l'adulte, des essais thérapeutiques avec des anticorps monoclonaux anti-IL13 ne mettaient pas en évidence d'amélioration clinique [20].

## Évolution

Bien que quelques cas d'évolution spontanément favorable soient décrits, les OE sont des pathologies chroniques. Non traitées, elles entraînent une inflammation et des symptômes persistants conduisant à un remodelage de la muqueuse œsophagienne avec une évolution vers la fibrose dans certains cas. Chez 58 jeunes adultes, dont l'âge moyen était de 21 ans, et pour lesquels une OE avait été diagnostiquée dans l'enfance, 47 % décrivaient une résolution des symptômes après un suivi moyen de 8 ans, alors que parmi eux 2/3 ne recevaient plus de traitement actif. Un tiers des patients rapportaient un épisode de dysphagie plus d'une fois par mois et seulement 2 % déclaraient avoir une aggravation des symptômes [21].

## Conclusion

Les OE sont des pathologies œsophagiennes dont l'incidence est en augmentation. Elles surviennent sur un terrain génétique prédisposé et sont déclenchées par des facteurs environnementaux, notamment des allergènes alimentaires et/ou respiratoires. Leur diagnostic est fait par des biopsies œsophagiennes réalisées par voie endoscopique avec des critères histologiques précis. Les traitements sont actuellement soit diététiques soit médicamenteux. Il s'agit d'une

maladie chronique, évolutive avec des rechutes fréquentes à l'arrêt des traitements.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TRJJ, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109–16.
- [2] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:2–20.
- [3] Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3–15.
- [4] Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2018;154(2) [319-332.e3].
- [5] Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1084–92.
- [6] Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindsløv-Jensen C, Ljungberg S, et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:280–2.
- [7] Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624–9.
- [8] D'Alessandro A, Esposito D, Pesce m, et al. Eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6:150–8.
- [9] Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509–11.
- [10] Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393–9.
- [11] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107–18.
- [12] Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterol* 1995;109:1503–12.
- [13] Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145–9.
- [14] Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1698–707.
- [15] Konikoff MR1, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2006;131:1381–91.
- [16] Aveces SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705–6.
- [17] Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015;10:e0113483.
- [18] Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456–63.
- [19] Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2011;141:1593–604.
- [20] Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500–7.
- [21] Bohm M, Jacobs Jr JW, Gupta A, Gupta S, Wo JM. Most children with eosinophilic esophagitis have a favorable outcome as young adults. *Dis Esophagus* 2017;30:1–6.