

## L'œsophagite à éosinophiles

Frank Zerbib

Disponible sur internet le :

CHU de Bordeaux, hôpital du Haut-Lévêque, service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, avenue Magellan, 33600 Pessac, France

[frank.zerbib@chu-bordeaux.fr](mailto:frank.zerbib@chu-bordeaux.fr)

### ■ Points essentiels

Si elle peut survenir à tout âge, l'œsophagite à éosinophiles doit être évoquée principalement en cas de dysphagie et/ou impaction œsophagienne alimentaire chez un sujet jeune.

Le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles est suspecté sur des aspects endoscopiques et confirmé par les biopsies œsophagiennes.

Environ 50 % des œsophagites à éosinophiles répondent au traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Le traitement de première intention repose sur les IPP et en cas d'échec sur les corticoïdes topiques ingérés dont les modalités de prise doivent être clairement expliquées au patient.

Un régime alimentaire d'exclusion des principaux allergènes alimentaires permet d'obtenir une rémission clinique et histologique dans 75 % des cas environ. La réintroduction progressive des aliments permet d'identifier le ou les allergènes responsables.

Les dilatations endoscopiques ne doivent être proposées qu'en cas de sténose œsophagienne significative.

### ■ Key points

#### Eosinophilic esophagitis

*Eosinophilic esophagitis is a major cause of dysphagia and esophageal food impaction in young adults, although the diagnosis can be made in older patients.*

*The diagnosis of eosinophilic esophagitis is suspected on endoscopic abnormalities of esophageal mucosa and confirmed by esophageal biopsy samples.*

*Approximately 50% of patients with eosinophilic esophagitis do respond to proton pump inhibitors therapy.*

*The first line therapy for eosinophilic esophagitis is proton pump inhibitor therapy. Ingested topical steroids represent a second-line therapy. The practical modalities of this treatment should be clearly explained to patients.*

*A diet that eliminates most alimentary allergens provide a 75% clinical and histological remission rate. The progressive reintroduction protocol allows to identify the allergen(s) involved in the disease.*

*Endoscopic dilatations should be proposed in patients with significant esophageal stricture.*

## Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une pathologie œsophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire, caractérisée par une réaction inflammatoire au sein de laquelle prédominent les éosinophiles.

## Une physiopathologie complexe

La physiopathologie des OeE est complexe, faisant intervenir plusieurs facteurs :

- une prédisposition génétique, comme par exemple un polymorphisme génétique pour l'éotaxine-3 à l'origine du « recrutement » des éosinophiles dans la paroi œsophagienne [1] ;
- une réponse immune anormale à des antigènes environnementaux. Dans l'OeE, le mécanisme de l'allergie alimentaire n'est pas dépendant des IgE [2]. La plupart des allergènes responsables proviennent de l'alimentation, ce qui en fait un modèle particulier « d'allergie alimentaire » ;
- une altération de l'intégrité de la muqueuse œsophagienne qui permet l'exposition des antigènes alimentaires au système immunitaire et donc le recrutement des éosinophiles à ce niveau ;
- le développement d'une fibrose plus ou moins marquée de la paroi de l'œsophage à l'origine d'une diminution de la complaisance du corps de l'œsophage [3], et dans certains cas d'une sténose œsophagienne ;

## Épidémiologie : une maladie de plus en plus diagnostiquée

La prévalence de l'OeE est de l'ordre de 1 à 5 pour 10 000. L'impression d'un nombre croissant de cas incidents [4] est liée à une meilleure connaissance de cette pathologie. Par exemple, une étude canadienne a montré une augmentation de l'incidence de l'OeE de 39 % par an et, dans la même période d'étude, une augmentation de 26 % du nombre de biopsies œsophagiennes effectuées [5]. Il existe une nette prédominance masculine et les sujets de plus de 65 ans sont beaucoup moins fréquemment atteints (moins de 10 % des cas), même s'il faut savoir évoquer l'OeE à tous les âges.

## Une présentation clinique évocatrice

Chez l'enfant, l'OeE se manifeste par des symptômes tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, difficultés d'alimentation, ou retard de croissance. Chez l'adolescent et l'adulte, la présentation clinique est plus uniforme, la dysphagie étant au premier plan dans l'immense majorité des cas. Celle-ci est de sévérité variable, souvent modérée et sans retentissement sur l'état général. Les patients sont habitués à vivre avec une dysphagie modérée, adaptent leur alimentation et ne consultent le plus souvent qu'en cas d'aggravation des symptômes ou en urgence en cas d'impaction alimentaire œsophagienne. Le tableau typique d'OeE est représenté par des impactions alimentaires récidivantes chez un adulte jeune ayant

un terrain allergique connu. Le pyrosis est présent chez environ 30 % des patients avec OeE mais en cas de pyrosis réfractaire isolé, la prévalence de l'OeE est très faible de l'ordre de 1 à 4 % [6] ; il est néanmoins recommandé la réalisation de biopsies œsophagiennes systématiques en cas de symptômes de reflux réfractaires au traitement antisécrétoire [7].

## Les aspects endoscopiques caractéristiques doivent être recherchés

L'endoscopie est une étape essentielle au diagnostic d'une dysphagie. Plusieurs aspects endoscopiques d'OeE ont été décrits, souvent associés (*figure 1*) : les anneaux circulaires donnant un aspect « pseudo-trachéal », les sillons longitudinaux, et les exsudats sont présents dans 70 à 80 % des cas, les sténoses dans environ 25 % des cas et les décollements muqueux – réalisant un aspect d'œsophagite disséquante secondaire – dans 10 % des cas [8]. La muqueuse œsophagienne peut avoir un aspect normal dans 10 à 25 % des cas [9].

## Le diagnostic repose sur les biopsies œsophagiennes

Le diagnostic de l'OeE repose sur les biopsies œsophagiennes. Il est actuellement recommandé d'effectuer 2 à 4 biopsies à 2 niveaux différents, idéalement au niveau de l'œsophage proximal et distal [10], même en cas de muqueuse apparemment normale. La présence d'une infiltration de la muqueuse œsophagienne supérieure à 15 éosinophiles par champ est obligatoire pour le diagnostic mais n'est pas pathognomonique. Des diagnostics différentiels doivent être écartés, en particulier une gastro-entérite à éosinophiles ou un syndrome hyperéosinophilique. Il est donc utile de réaliser des biopsies antrales et fundiques lors de l'endoscopie initiale (*tableau I*). D'autres aspects histologiques peuvent être décrits au cours des OeE, tels que des micro-abcès à éosinophiles ou un élargissement des espaces intercellulaires témoin de l'altération de l'intégrité muqueuse.

TABLEAU I  
Diagnostic différentiel des œsophagites à éosinophiles [10]

Gastro-entérite à éosinophiles

Syndrome hyperéosinophilique

Reflux gastro-œsophagien

Maladie de Crohn

Infection

Vascularites et connectivites

Achalasie

Pemphigus

Allergie médicamenteuse

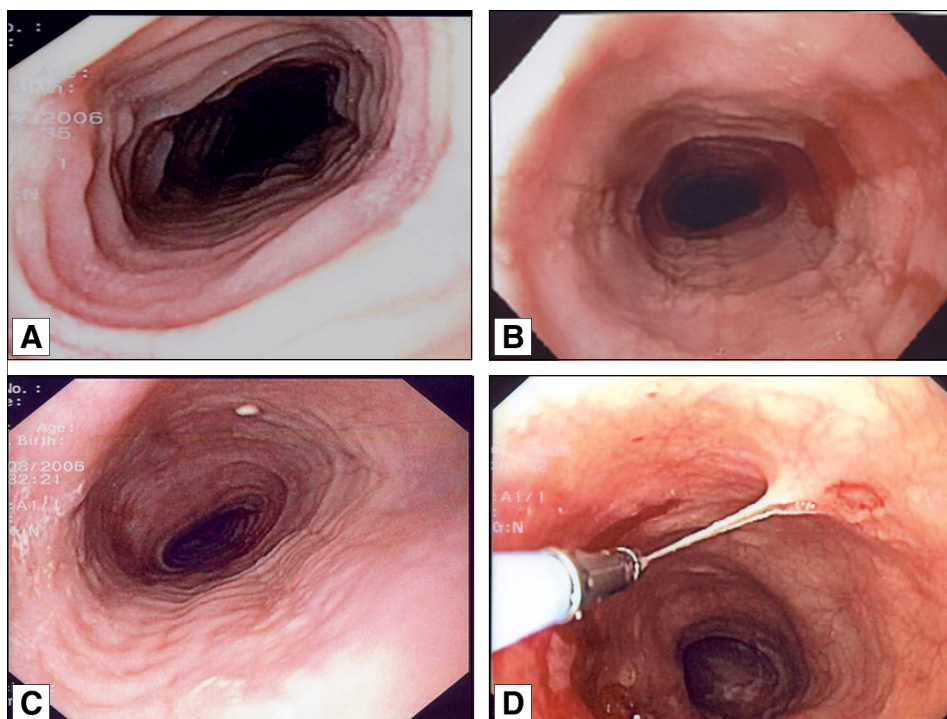


FIGURE 1

Aspects endoscopiques d'œsophagite à éosinophiles. A : aspect pseudo-trachéal. B : sillons longitudinaux. C : exsudats (dépôt blanchâtre), associés à des sillons et un aspect pseudotrachéal (moins marqué qu'en A). D : décollements muqueux lors les biopsies réalisant une œsophagite disséquante

### RGO ou œsophagite à éosinophiles ?

Les relations entre reflux gastro-œsophagien et éosinophilie œsophagienne sont complexes. Il est connu depuis longtemps que RGO peut être responsable d'une infiltration à éosinophiles de la muqueuse œsophagienne qui peut disparaître après traitement du reflux. Néanmoins, il peut s'agir également d'une « éosinophilie œsophagienne répondant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) », entité récemment décrite qui correspond à la situation où les patients répondent à un traitement par IPP tant sur le plan clinique qu'histologique sans qu'il existe de RGO démontré par ailleurs [11]. Une réponse aux IPP peut être observée chez 50 % des patients ayant une présentation clinique et endoscopique de l'OeE [11]. Les caractéristiques cliniques, endoscopiques, et immuno-inflammatoires des 2 entités étant similaires, la tendance actuelle est de considérer que l'éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP est une forme de l'OeE et qu'elle ne doit en aucun remettre en cause ce diagnostic.

### La prise en charge thérapeutique initiale est assez bien codifiée

En théorie, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission clinique et histologique. La rémission histologique permettrait de diminuer le risque d'évolution vers la sténose chez les

patients qui ont une forme d'OeE essentiellement inflammatoire (peu fibrosante). Les traitements anti-inflammatoires et diététiques pourraient même faire régresser la fibrose [1]. Toutefois, la définition de la rémission n'est pas consensuelle. Beaucoup de patients ont des symptômes très anciens auxquels ils sont habitués et qu'ils savent gérer, de telle sorte que les blocages sont rares. En pratique, la rémission histologique est un objectif rarement atteint.

Compte tenu de l'efficacité des IPP à la fois pour soulager les symptômes et réduire l'inflammation chez environ 40 % des patients, de leur facilité d'utilisation et de leur excellente tolérance, il paraît logique de les proposer en 1<sup>re</sup> intention chez des patients dont le tableau clinique et endoscopique est celui d'une OeE. Les études récentes montrent qu'il est possible de déterminer la dose minimale efficace et qu'il n'y a pas d'échappement thérapeutique sur le long terme [12].

En cas d'échec des IPP, le traitement de repose sur des corticoïdes topiques ingérés (et non inhalés) tels que la fluticasone (Flixotide®) ou le budésonide (Pulmicort®) prescrits pendant 8 semaines [10] qui ont fait la preuve de leur efficacité pour soulager les symptômes et obtenir une rémission histologique dans environ 70 % des cas [13,14]. La prise de corticoïdes topiques répond à des règles précises qu'il est important d'expliquer au patient. Les modalités pratiques de prescription de ces

TABLEAU II

**Modalités pratiques de prescription des corticoïdes topiques dans l'œsophagite à éosinophiles de l'adulte**

Corticoïdes en nébulisation		
Fluticasone 250 µg/dose	2 bouffées matin et soir	8 semaines
Budésonide 1 mg/2 ml	1 bouffée matin et soir	8 semaines
Pulvériser dans la bouche et déglutir ++		
Faire un bain de bouche à l'eau (sans avaler) après chaque prise		
Ne prendre aucun aliment solide ou liquide dans les 30 minutes suivant la prise		

traitements sont exposées dans le [tableau II](#). Les difficultés rencontrées par certains patients et en particulier les enfants, a justifié le développement de formes visqueuses (en particulier pour le budésonide) qui peuvent être obtenues en préparation magistrale. Globalement, les corticoïdes topiques permettent d'obtenir 60 à 75 % de réponses cliniques et histologiques. Utilisés sur le long terme, ils permettent de réduire significativement la fréquence des impactions œsophagiennes alimentaires. Leur principal effet secondaire est l'infection à *candida*, orale (1 %) et/ou œsophagienne (5 à 30 %) [10]. Les corticoïdes par voie générale peuvent être proposés en deuxième intention dans les formes sévères et réfractaires pour lesquelles une amélioration rapide est nécessaire, principalement chez l'enfant. Des données non contrôlées suggèrent l'efficacité d'un inhibiteur des leucotriènes, le montelukast (Singulair<sup>®</sup>) qui peut donc être proposé dans les formes réfractaires [15].

L'OeE étant une pathologie le plus souvent liée à l'exposition à un ou plusieurs allergènes alimentaires, une prise en charge permettant d'identifier et de supprimer le ou les aliments en cause apparaît comme une solution logique permettant d'obtenir une « guérison » sur le long terme. Néanmoins, il a été montré que les tests allergologiques classiques sanguins et cutanés ne permettent d'identifier avec fiabilité l'allergène responsable que chez 13 % des patients [16]. Le moyen le plus fiable pour identifier le ou les aliments en cause reste la prise en charge diététique et les régimes d'exclusion. Deux études prospectives chez l'adulte ont montré qu'un régime alimentaire excluant les aliments le plus souvent incriminés permettait d'obtenir une rémission clinique et histologique dans environ 75 % des cas [16,17]. En réintroduisant successivement les aliments toutes les 6 semaines, il a été possible d'identifier un ou plusieurs aliments responsables, par ordre de fréquence les produits laitiers (50-60 %), le blé (28 à 60 %), les légumineuses (soja, noix) (10-25 %), les œufs (5-28 %), les poissons et fruits de mer (20 %). En pratique, ce régime alimentaire d'exclusion n'est pas facile à mettre en place en raison de son caractère contraignant. En pratique, cette prise en charge est rarement acceptée par les patients peu symptomatiques. Néanmoins, cette stratégie peut s'avérer intéressante sur le long terme afin d'éviter un traitement médical prolongé. Les décisions doivent

être prises au cas par cas, après discussion avec le patient et l'aide d'une diététicienne. Des stratégies plus « légères » basées sur l'élimination de seulement 4, voire 2 aliments (blé et produits laitiers) sont en cours de validation.

Les œsophagites à éosinophiles sont compliquées de sténose dans environ 25 % des cas. Les sténoses représentent une cause importante d'échec du traitement médical. Leur prise en charge nécessite le recours aux dilatations endoscopiques qui peuvent être réalisées, soit initialement dès l'instauration du traitement médical, soit en cas de dysphagie persistante sous traitement. Une étude a montré que les dilatations étaient très efficaces pour soulager la dysphagie, qu'il y ait ou non un traitement médical associé [18]. La technique de dilatation doit être prudente car la muqueuse œsophagienne est fragile et facilement dilacérée. Les douleurs postprocédures sont très fréquentes (75 %) mais finalement, le risque de perforation est faible dans les centres experts, inférieur à 1 %, identique aux autres sténoses bénignes [10,18]. Enfin, en l'absence de sténose significative, il ne semble pas exister de bénéfice aux dilatations œsophagiennes de principe [19].

### Quel traitement d'entretien ?

Les œsophagites à éosinophiles récidivent quasiment toujours à l'arrêt du traitement initial. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité en entretien, à l'exception peut-être du budésonide topique à faible dose (0,25 mg, 2 fois par jour) plus efficace que le placebo pour maintenir la réponse clinique à 1 an (64 % vs. 38 %) [20]. Il est actuellement admis que le traitement à long terme consiste à titrer les corticoïdes topiques afin de déterminer la dose minimale efficace (et leur rythme d'administration) [10]. Les dilatations œsophagiennes peuvent également être proposées selon un schéma à la demande [21]. Enfin, c'est probablement sur l'efficacité à long terme que se justifie un éventuel régime alimentaire d'exclusion mais ceci reste à démontrer. La tendance actuelle est de proposer un traitement fond en entretien pour limiter le risque d'évolution fibrosante et donc de complications [1,2].

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Straumann A, Schoepfer A. Update on basic and clinical aspects of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2014;63(8):1355-63.
- [2] Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373(17):1640-8.
- [3] Nicodeme F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9) [1101-1107 e1101].
- [4] van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Brede-noord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(1). 47-52 e45.
- [5] Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):950-8.
- [6] Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43(3):204-8.
- [7] Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012;61(9):1340-54.
- [8] Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62(4):489-95.
- [9] Muller S, Puhl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39(4):339-44.
- [10] Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- [11] Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(2):110-7.
- [12] Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajcivova J, Rivas MD, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1567-75.
- [13] Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(2). 324-333 e325.
- [14] Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139(5) [1526-1537, 1537 e1521].
- [15] Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52(2):181-5.
- [16] Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142(7) [1451-1459 e1451; quiz e1414-1455].
- [17] Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):797-804.
- [18] Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1062-70.
- [19] Kavitt RT, Penson DF, Vaezi MF. Eosinophilic esophagitis: dilate or medicate? A cost analysis model of the choice of initial therapy. *Dis Esophagus* 2014;27(5):418-23.
- [20] Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(5) [400-409 e401].
- [21] Bohm ME, Richter JE. Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(7):748-57.