

Oesopagite a eosinophiles : Un modèle d'allergie alimentaire

M. BENAMER – M. ARRADA

Service de Médecine interne. CHU-Mustapha Alger .
Département de médecine . Université Alger I

RESUME

L'oesophagite à éosinophiles (OE) est une maladie immuno-allergique. Son incidence n'est pas connue. Le diagnostic est porté sur le terrain prédisposant, le dysfonctionnement oesophagien, l'aspect typique en anneau de la muqueuse oesophagienne en endoscopie et les résultats de l'examen histologique. Les biopsies doivent être étagées et nombreuses car l'infiltration est parfois focale et hétérogène. Le traitement se base sur l'enquête alimentaire, les inhibiteurs de la pompe à protons et surtout les corticoïdes topiques.

Introduction

L'oesophagite à éosinophiles (OE) est une pathologie oesophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire caractérisée par une réaction inflammatoire au sein de laquelle prédominent les éosinophiles.

Physiopathologie

Le facteur le plus connu est un polymorphisme génétique pour l'éotaxine-3 à l'origine du « recrutement » des éosinophiles dans la paroi oesophagienne [1]. l'altération de la barrière épithéliale expose la muqueuse oesophagienne aux allergènes alimentaires, ceux-ci favorisent l'inflammation chronique [2], qui entraîne une réponse immune anormale de type Th2 exagérée à des antigènes divers (alimentaires et non alimentaires), et où les interleukines 5 et 13 jouent un rôle primordial. [3], ces perturbations entraînent une diminution de la compliance du corps de l'oesophage, le développement d'une fibrose avec comme aboutissement final une sténose de l'oesophage. [4]

Épidémiologie

La prévalence de l'OE est de l'ordre de 1 à 5 pour 10 000. une meilleure connaissance de cette pathologie a fait que cette entité soit de plus en plus diagnostiquée [5]. L'OE est à évoquer à tous les âges. Une nette prédominance masculine est observée. Les sujets âgés sont moins fréquemment atteints (moins de 10% des cas).

Présentation clinique

la dysphagie est au premier plan dans majorité des cas. Elle est de sévérité variable, souvent modérée. Un fait clinique important est à souligner : c'est l'absence de retentissement sur l'état général (6). Les patients adaptent leur alimentation en fonction de la sévérité de la dysphagie et ne consultent qu'en cas d'aggravation de celle-ci ou lors d'une obstruction aigue par un aliment solide au niveau de l'oesophage nécessitant une consultation et un geste urgent. Le pyrosis est présent chez environ 30 % des patients. En cas de pyrosis réfractaire isolé, au traitement antisécrétoire [7]. la prévalence de l'OE est très faible de l'ordre de 1 à 4 % [8] ;

Les aspects endoscopiques



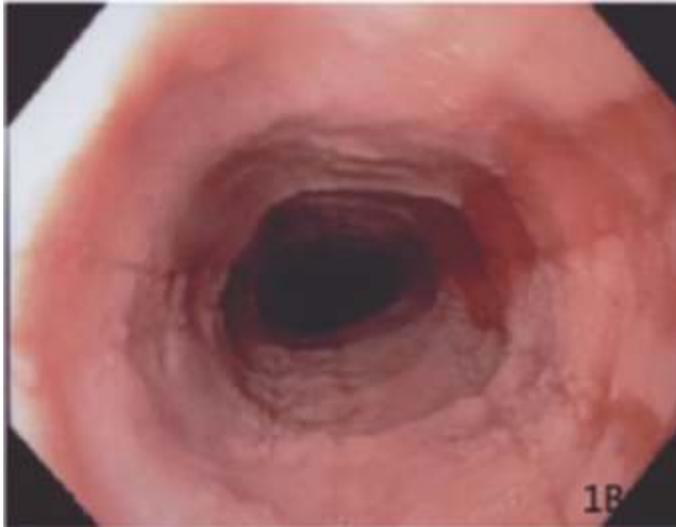


Figure 1. Aspects endoscopiques d'oesophagite à éosinophiles.

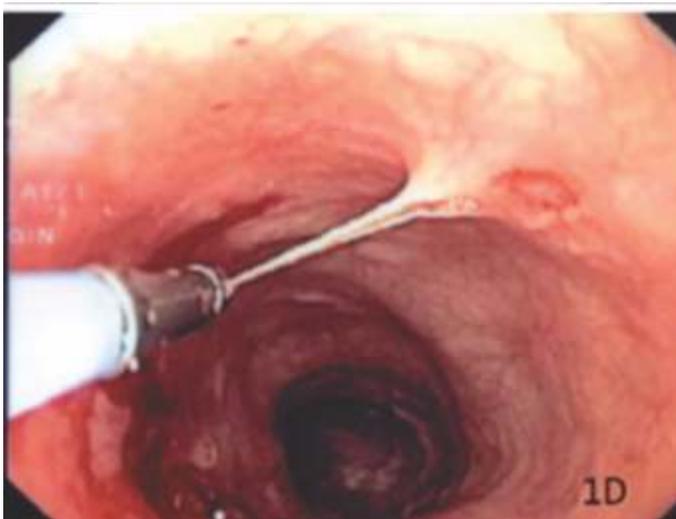
- A : Aspect pseudotrachéal
- B : Sillons longitudinaux
- C : Exsudats (dépôt blanchâtre) associés à des sillons et un aspect pseudo-trachéal
- D : décollements muqueux lors les biopsies réalisant une oesophagite disséquante



Toute symptomatologie œsophagienne persistante, chronique, réfractaire à la thérapie usuelle ou entraînant un effet sur l'état général nécessite la pratique d'une endoscopie haute ; avec une attention particulière lors l'examen de la muqueuse œsophagienne.

Les aspects endoscopiques de l'OE sont caractéristiques et évocatrices pour un endoscopiste entraîné elles sont souvent associées.

Les aspects suivant sont rapportés ;(Fig. 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 (10 % des cas [9]).



Les observations faites lors de l'exploration endoscopique imposent la réalisation de prélèvements biopsiques surtout étagées et multiples augmentant la probabilité d'obtenir le résultat histologique spécifique attendu. La muqueuse œsophagienne pouvant avoir un aspect normal dans 10 à 25 % des cas [10].

A rappeler que l'endoscopie haute s'effectue jusqu'au duodénum à la recherche d'autres lésions associées.

Une classification endoscopique , comportant des critères simples, a été validée. Elle permet la reproductibilité inter-observateur (Tableau I) [9-11] et évalue la réponse au traitement



Anneaux œsophagiens (aspect « pseudo-trachéal »)

- Grade 0 : Aucun
- Grade 1 : Léger (discrets, circonférentiels visibles à l'insufflation)
- Grade 2 : Modéré (nets mais n'empêchant pas le passage de l'endoscope)
- Grade 3 : Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)

Exsudats (dépôts blanchâtres, plaques)

- Grade 0 : Aucun
- Grade 1 : Modéré (< 10 % de la muqueuse)
- Grade 2 : Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)

Sillons longitudinaux

- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présents

Œdème (disparition de la vascularisation, pâleur de la muqueuse)

- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présent

Sténose

- Grade 0 : Absente
- Grade 1 : Présent

Critères mineurs

Friabilité muqueuse (passage de l'endoscope, biopsie)

- Grade 0 : Absente
- Grade 1 : Présent

Rétrécissement de la lumière œsophagienne

- Grade 0 : Absent
- Grade 1 : Présent

Tableau I. Classification endoscopique des œsophagites à éosinophiles [9]

La place des biopsies œsophagiennes dans le diagnostic

Le diagnostic de l'OE repose sur les biopsies œsophagiennes. Il est recommandé d'effectuer des biopsies multiples et étagées au niveau des différents segments de la muqueuse œsophagienne [12]. Ces biopsies sont systématiques même lors d'une muqueuse normale. La recherche ciblée à l'examen anatomo-pathologique d'une infiltration de la muqueuse œsophagienne supérieure à 15 éosinophiles par champ est nécessaire pour le diagnostic. Les histologistes comptent le nombre de PE intratissulaires par champ au grossissement 400 x (appelé high power field, HPF). Sachant, contrairement aux autres segments du tube digestif, la présence des cellules à éosinophiles est très faible au niveau de l'œsophage. Des biopsies

systématiques doivent être pratiquées au niveau de la muqueuse fundique, antrale et duodénale à la recherche de pathologies associées (Tableau II).

Gastroentérite à éosinophiles
Syndrome hyperéosinophilique
Reflux gastro-œsophagien
Maladie de Crohn
Infection
Vascularités et connectivités
Achalasie
Pemphigus
Allergie médicamenteuse

Tableau II. Diagnostic différentiel des œsophagites à éosinophiles [12]

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 et qui disparaîtrait après traitement du reflux. Néanmoins, il peut s'agir également d'une « éosinophilie œsophagienne répondant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » c'est une entité décrite récemment et 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 [13]. Une réponse aux IPP peut être observée chez 75 % des patients « tout venant » ayant une infiltration œsophagienne à éosinophiles et 50 % des patients ayant une présentation clinique et endoscopique d'œsophagite à éosinophiles [13]. Les caractéristiques cliniques, endoscopiques et immuno-inflammatoires de ces deux entités sont similaires, la tendance actuelle est de considérer que l'éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP est une forme d'œsophagite à éosinophiles et qu'elle ne doit en aucun cas remettre en cause ce diagnostic. Dans un sous-groupe de patients avec OE, les IPP pourraient être efficaces en renforçant la barrière épithéliale, voire par un effet anti-

inflammatoire direct [14]. Une étude contrôlée a montré l'absence de différence significative en termes de réponses cliniques et histologiques entre l'ésoméprazole 40 mg/j et le fluticasone [15].

Les propositions thérapeutiques

Etant une pathologie ayant un soubassement allergique, les armes thérapeutiques suivant sont proposées :

- Eviction alimentaire
- Inhibiteurs de la pompe à protons
- Corticoïdes topiques

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission clinique et histologique. Sur le plan clinique :diminuer, contrôler l'intensité et faire disparaître la symptomatologie clinique surtout le pyrosis et la redoutable complication qu'est la sténose.

Diminuer sur le plan histologique l'intensité de l'infiltration tissulaire oesophagienne par les éosinophiles (la présence signe la persistance de l'inflammation et le risque d'évolution vers la fibrose tissulaire).

Les traitements anti-inflammatoires et diététiques pourraient faire régresser la fibrose [1].Il faut savoir que l'objectif clinique est à rechercher en premier lieu car à la portée du clinicien dans la majorité des cas, contrairement aux résultats histologiques qui, en pratique courante sont difficiles à définir et surtout à atteindre.

La prise en charge diététique

L'OE étant une pathologie liée à l'exposition à un ou plusieurs allergènes alimentaires (7). Sa prise en charge débute par l'identification de l'aliment mis en cause. Cette démarche pourrait obtenir des résultats sur l'évolution clinique de cette maladie.Le bilan allergologique classique (tests cutanés et sanguins) est proposé. L'identification et l'élimination d'un allergène peut être utile pour certaines manifestations extradiigestives. Pour les troubles digestifs, le résultat n'est pas probant, car les tests allergologiques ne permettent d'identifier avec fiabilité l'allergène responsable que chez 13 % des patients [20]. Le moyen, qualifié de sûr pour identifier le ou les aliments en cause reste la prise en charge diététique et les régimes d'exclusion.

Les aliments les plus souvent incriminés sont :

- les céréales (blé),
- le lait/produits laitiers,
- les œufs,
- les légumineuses (haricots, lentilles, cacahuètes, noix, etc.),

-le soja

-les poissons/fruits de mer.

Deux études prospectives chez l'adulte ont montré qu'un régime alimentaire excluant ces 6 aliments permettait d'obtenir une rémission clinique et histologique dans environ 75 % des cas .Ces deux études montrent aussi l'absence de concordance entre les résultats des tests allergiques cutanés et la positivité d'un test de réintroduction alimentaire.

Il est nécessaire d'adopter une politique de réintroduction d'aliments, successive et espacée dans le temps, sous la surveillance du clinicien, avec un contrôle rigoureux, permettant d'identifier l'aliment causal bien que la responsabilité multiple soit possible et même réelle, 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 %).

Selon le constat, les décisions doivent être personnalisées nécessitant une participation active du patient. Il faut reconnaître que, dans la vie quotidienne, le régime alimentaire d'exclusion n'est pas facile à observer en raison de ses difficultés pratiques car faut tester tous les aliments exclus. Noter que cette démarche ne concerne que les patients symptomatiques, les autres patients n'y adhèrent qu'exceptionnellement et même pas du tout

Les inhibiteurs de la pompe à protons

Selon les recommandations, l'éosinophilie œsophagienne et l'OE sont considérées comme une seule maladie. Elles répondent aux IPP. Quelle que soit la classe utilisée. Ces médicaments ont démontré leur efficacité. Ils soulagent les symptômes surtout le pyrosis et la dysphagie mais surtout réduisent l'inflammation. Ils sont utilisés en première intention. [15].

Les corticoïdes « topiques »

C'est un complément aux IPP, ce traitement repose sur des corticoïdes topiques ingérés (et non inhalés) tels que la fluticasone (Flixotide®) ou le budésonide (Pulmicort®) prescrits pendant 8 semaines [10]. Leur efficacité a été prouvée : amélioration des symptômes et rémission histologique (70 % des cas). La prise de ces corticoïdes topiques exige le respect des règles précises . Les modalités pratiques de prescription de ces traitements sont exposées dans le Tableau III. Sur le long terme, ces corticoïdes réduisent significativement la fréquence des sténoses œsophagiennes alimentaires. Leur principal effet secondaire

est l'infection à candida, orale (1 %) et/ou œsophagienne (5 à 30 %) [11]. Les corticoïdes par voie générale peuvent être proposés en deuxième intention dans les formes sévères et réfractaires pour lesquelles une amélioration rapide est nécessaire.

Corticoïdes en nébulisation		
- Fluticasone 250 mg/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		

Tableau III Modalités pratiques de prescription des corticoïdes topiques dans l'oesophagite à éosinophiles

Autres médicaments proposés

Des essais ont démontré l'efficacité d'un inhibiteur des leucotriènes, le montelukast (Singulair). Il peut être proposé dans les formes réfractaires. Les anticorps monoclonaux anti-IL5 ou les anti-IgE n'ont pas donné pour l'instant de résultats significatifs.

Les dilatations œsophagiennes

Les OE se compliquent de sténose dans environ 25 % des cas. Les sténoses sont une cause importante d'échec du traitement médical. Leur prise en charge nécessite le recours aux dilatations endoscopiques. Elles sont réalisées en cas de dysphagie après un échec au traitement bien conduit et observé par le patient. Les deux techniques de dilatation œsophagienne aux bougies ou au ballonnet peuvent être utilisées [13]. La dilatation doit être prudente car la muqueuse œsophagienne est fragile et facilement dilacérée (Fig. 2). Le risque de perforation est faible, il est inférieur à 1 % [13-14]. Il n'existe pas de bénéfice aux dilatations œsophagiennes de principe [14] en cas d'absence de signe clinique de sténose.

Le traitement d'entretien

Les OE récidivent à l'arrêt du traitement initial. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité en entretien, à l'exception 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 %, différence non significative) [15]. 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) [12].

Un régime alimentaire d'exclusion se justifie. Il trouve sa place parmi l'arsenal thérapeutique proposé.

La tendance actuelle est de proposer un traitement de fond en entretien pour limiter le risque d'évolution vers la sténose.

[15].Conclusion

L'œsophagite à éosinophiles est une entité histocytologique. Elle se manifeste par des signes de reflux et des dysphagies. Elle est caractérisée par un aspect endoscopique évocateur et une infiltration histologique particulière. Les inhibiteurs de la pompe à protons et les corticoïdes topiques ont démontré leur efficacité. Le traitement de première intention repose sur les IPP et si échec sur les corticoïdes topiques. Un régime alimentaire d'exclusion des 6 principaux allergènes alimentaires permet d'obtenir une rémission clinique et histologique dans 75 % des cas environ. En cas de sténose œsophagienne, les dilatations endoscopiques sont proposées.



RÉFÉRENCES:

1. Furuta GT, Katzka DA. *Eosinophilic Esophagitis* N Engl J Med 2015;373:1640-8.
2. Van Rhijn BD, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, et al. *Histological Response to Fluticasone Propionate in Patients With Eosinophilic Esophagitis Is Associated With Improved Functional Esophageal Mucosal Integrity*. Am J Gastroenterol 2015;110: 1289-97.
3. vanRhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. *Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort*. Neurogastroenterol Motil 2013;25:47-52 e5.
4. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA. *Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study*. Dig Liver Dis 2011;43:204-8.
5. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. *Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system*. Gut 2013;62:489-95.
6. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. *A Clinical Prediction Tool Identifies Cases of Eosinophilic Esophagitis Without Endoscopic Biopsy: A Prospective Study*. Am J Gastroenterol 2015;110:1347-54.
7. 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;108:679-92.
8. Kia L, Hirano I. *Distinguishing GERD from eosinophilic esophagitis: concepts and controversies*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2015;12:379-86.
9. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK. *Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia*. Am J Gastroenterol 2013;108:366-72.
10. Butz BK, Wen T, Gleich GJ. *Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology 2014;147:324-33 e5.
11. Straumann A, Conus S, Degen L. *Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology 2010;139:1526-37, 37 e1.
12. 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;142:1451-9 e1; quiz e14-5.
13. Bohm ME, Richter JE. *Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic esophagitis*. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:748-57.
14. Kavitt RT, Penson DF, Vaezi MF. *Eosinophilic esophagitis: dilate or medicate? A cost analysis model of the choice of initial therapy*. Dis Esophagus 2014;27:418-23.
15. Straumann A, Conus S, Degen L. *Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:400-9 e1.

