

Œsophagite à éosinophile : le point sur les consensus de prise en charge

Eosinophilic oesophagitis: update on management consensus

Amandine Divaret-Chauveau*^{1,2,3}, Florence Villard-Truc⁴, Guillaume Lezmi^{5,6}

¹Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, Vandoeuvre les Nancy

²EA 3450 DevAH, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy

³UMR 6249 Chrono-Environnement, Université de Bourgogne Franche Comté, Besançon

⁴Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants de Lyon HFME, CHU de Lyon, Bron

⁵Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

⁶Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris

Auteur correspondant :

Amandine Divaret-Chauveau

Unité d'allergologie pédiatrique,

Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy,

Rue du Morvan,

54511 Vandoeuvre les Nancy

a.chauveau@chru-nancy.fr

Tél : 0383155230 / Fax : 0383154686

Mots clés : œsophagite à éosinophiles, traitement, diagnostic, suivi, allergie

Key words: eosinophilic oesophagitis, treatment, diagnosis, follow-up, allergy

Parallèlement à l'augmentation de la prévalence des œsophagites à éosinophiles (EoE), il existe une augmentation de l'intérêt suscité par cette pathologie avec 253 articles référencés sur ce sujet en 2018 contre seulement 75 il y a 10 ans. La physiopathologie des EoE repose sur quatre concepts : l'exposition environnementale périnatale, la dysfonction de la barrière épithéliale, une susceptibilité génétique et une sensibilisation allergénique avec inflammation de type Th2.

Diagnostic

En 2018, le consensus international sur les critères diagnostiques de l'EoE a été mis à jour avec pour modification majeure le retrait d'une forme spécifique d'EoE répondant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [1]. En effet, les EoE répondant aux IPP ne semblent pas différer sur le plan clinique, endoscopique ni histologique des EoE ne répondant pas aux IPP. Le traitement d'épreuve par huit semaines d'IPP ne fait donc plus parti des critères diagnostiques et la réponse aux IPP n'exclut plus le diagnostic d'EoE.

Les critères diagnostiques sont donc les suivants :

- 1) Symptômes de dysfonction œsophagienne
- 2) Avec au moins 15 éosinophiles par champ uniquement au niveau de l'œsophage
- 3) Après avoir éliminé une autre cause d'éosinophilie œsophagienne

Il est important de noter que les symptômes de dysfonction œsophagienne varient avec l'âge et qu'il faut également être attentif à des symptômes atypiques chez le jeune enfant comme une toux chronique ou une cassure staturo-pondérale.

Traitement

Avec le retrait du traitement d'épreuve par IPP, l'algorithme thérapeutique propose maintenant trois options à visée anti-inflammatoire sans orientation particulière en fonction des profils des patients.

Les nouvelles recommandations proposent trois options thérapeutiques selon la préférence du patient : les IPP, les stéroïdes topiques et le régime d'éviction. En cas de rémission clinique et histologique, il est recommandé de poursuivre le traitement au long cours à la dose minimale efficace. En cas de rémission histologique avec persistance des symptômes, il convient de réévaluer les autres causes et le diagnostic initial mais s'il existe une sténose œsophagienne, une dilatation endoscopique est recommandée. En l'absence de rémission, une des deux autres alternatives thérapeutiques doit être proposée. En cas d'EoE induite par une immunothérapie allergénique orale ou sublinguale, il convient d'arrêter l'immunothérapie sans initier d'autre thérapeutique dans un premier temps.

Concernant les IPP, la posologie recommandée est de 20 à 40mg d'équivalent oméprazole deux fois par jour chez l'adulte et de 1 à 2 mg/kg/j chez l'enfant.

Concernant les stéroïdes topiques, une étude rétrospective a montré une réponse histologique meilleure avec le Budésonide visqueux en gel oral par rapport au Fluticasone dégluti [2] et une méta-analyse de 2018 montre une efficacité significative du Budésonide visqueux à la dose de 1 mg deux fois par jour avant l'âge de 10 ans et 2mg deux fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans. Les patients ne doivent pas boire, manger ni rincer leur bouche dans les 30 minutes qui suivent la prise. Une forme sublinguale est en cours de développement avec un début de commercialisation en Allemagne.

Concernant les régimes d'éviction alimentaire, le régime d'éviction 2-4-6 (lait et blé puis œuf et légumineuses puis poissons, crustacés, mollusques et fruits à coques) évalué chez 130 patients permet d'obtenir une rémission histologique cumulée de 80% avec une diminution du délai diagnostique et du nombre d'endoscopie.

Enfin, des biothérapies se développent avec les anti-IL-5 et anti-IL-13 qui semblent être efficace sur le plan clinique et histologique y compris chez les adultes non-répondeurs aux corticostéroïdes [3]. L'efficacité des anti-IgE et anti-TNF α semble être plus faible.

Il est important de noter qu'une étude portant sur plus de 400 enfants a montré qu'aucun des trois traitements n'a d'impact significatif sur la croissance à 1 an mais il n'existe pas d'étude à plus long terme pour le moment. Le risque d'insuffisance surrénalienne suite à l'utilisation à long terme des corticoïdes topiques reste une préoccupation sans qu'il n'y ait d'évidence à l'heure actuelle.

De nombreuses études cherchent à identifier des phénotypes d'EoE afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu mais surtout de proposer une thérapeutique ciblée. Plusieurs d'entre elles montrent une association significative entre atopie et réponse au traitement par corticostéroïdes topiques [4]. Le choix du type de régime d'éviction pourra être orienté en fonction de l'âge et de la sévérité des symptômes cliniques et de l'histologie. Un régime élémentaire (mélange d'acides aminés seul) sera plus facilement proposé à un nourrisson. Un régime empirique 2-4-6 pourra être réalisé si la sévérité des symptômes le permet alors qu'en cas d'EoE sévère, on préférera un régime d'éviction des 6 aliments d'emblée pour obtenir une rémission rapide [5]. Le risque de passage à une allergie IgE-médiée, estimé à 2% pour le lait, doit être pris en compte lors du choix de ce traitement.

Bilan allergologique

Il existe une relation étroite entre EoE et manifestations allergiques. Avoir une polyallergie alimentaire semble être le facteur de risque le plus important de développer une EoE. L'EoE semble s'inscrire comme la 5^{ème} manifestation atopique [6].

Les prick et patch-tests aux allergènes alimentaires semblent être plus pertinents chez l'enfant que chez l'adulte avec une efficacité des régimes dirigés par les tests de 77% chez l'enfant. Le lait et le blé sont les aliments les plus souvent en cause dans les EoE mais les résultats récents du registre européen des EoE pédiatriques montrent aussi la responsabilité fréquente de l'œuf (21,5%).

Par ailleurs, plusieurs études récentes ont montré un lien entre EoE et allergies respiratoires. Dans l'étude d'Armentia et al qui a étudié 129 adultes atteints d'EoE active en Espagne, 67% avaient une exacerbation saisonnière et 87,6% étaient sensibilisés aux pollens. Des calloses (issues des pollens) étaient retrouvées sur les biopsies œsophagiennes de 65,6% des patients sensibilisés aux pollens avec une abondance plus importante au printemps.

Il semble donc important de réaliser un bilan allergologique complet chez les patients atteints d'EoE afin d'éliminer un facteur d'exacerbation et de rechercher d'autres manifestations atopiques et de les prendre en charge.

Suivi

Actuellement, seul le compte éosinophilique sur biopsies étagées est validé pour le suivi des EoE avec des intervalles d'au moins 6 à 8 semaines. Cependant, de nombreux outils se

développent dans le but de réduire le nombre d'endoscopies et de trouver des alternatives moins invasives.

Sur le plan clinique, des questionnaires spécifiques sont en cours de développement mais leur corrélation avec les scores histologiques est faible et sont plus souvent associés avec le compte éosinophilique proximal mais pas distal. Une méta-analyse récente conclut que l'évaluation histologique reste nécessaire.

Au niveau paraclinique, de nombreux outils existent. La mesure de l'impédance de la muqueuse œsophagienne semble être un outil intéressant, inversement associée au compte éosinophilique et à la sévérité de la spongiose. Des vidéo-capsules sont en cours de développement pour analyse microscopique de la muqueuse œsophagienne sur photographies ainsi qu'un système de vidéo-endoscopie trans-nasale sans sédation avec des résultats prometteurs. De nombreux marqueurs biologiques sont également à l'étude mais aucun n'est validé pour le moment.

Références

- [1] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022-1033.e10.
- [2] Fable JM, Fernandez M, Goodine S, Lerer T, Sayej WN. Retrospective Comparison of Fluticasone Propionate and Oral Viscous Budesonide in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:26–32.
- [3] Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018.
- [4] Eluri S, Selitsky SR, Perjar I, Hollyfield J, Betancourt R, Randall C, et al. Clinical and molecular factors associated with histologic response to topical steroid treatment in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
- [5] Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019.

[6] Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1528–33.