

Œsophagite éosinophile

Une maladie dont l'importance est en croissance rapide

Alex Straumann^a, Markus Salvetti^b, Alain Schoepfer^c

^a Konsiliarpraxis für Gastroenterologie, Olten, ^b Internistische Hausarztpraxis, Olten, ^c Abteilung für Gastroenterologie, Inselspital, Universität Bern



Quintessence

- L'œsophagite éosinophile (EE) est une inflammation chronique de l'œsophage de type allergique dont la prévalence est en constante augmentation. Elle a une prédilection pour le sexe masculin. De plus, 50 à 70% des patients, jeunes pour la plupart, souffrent d'une diathèse atopique.
- Une anamnèse avec les symptômes dominants «dysphagie pour les repas solides» et «impaction alimentaire» est fortement suspecte d'EE.
- L'EE est difficile à diagnostiquer à l'endoscopie; il y a des lésions aspécifiques telles que sillons longitudinaux rougeâtres, taches blanchâtres, anneaux et sténoses. Le diagnostic est posé par une infiltration éosinophile dense de la muqueuse œsophagienne à l'histologie.
- Le traitement consiste essentiellement en corticostéroïdes topiques et éventuellement systémiques, auxquels la majorité des patients réagit bien. Les immunosuppresseurs et biologiques, par ex. les médicaments bloquant l'interleukine-5 (mépilizumab) sont des alternatives pour les patients réfractaires aux stéroïdes ou corticodépendants.
- Une conséquence à long terme redoutée de l'EE est le remodeling œsophagien, avec fibroses et formation de graves strictures. Ces dernières doivent être dilatées avec précaution. Certains arguments veulent que cette complication à long terme puisse être prévenue par un traitement anti-inflammatoire adéquat.

Summary

Eosinophilic oesophagitis. A disorder of fast-growing importance

- *Eosinophilic oesophagitis (EO) is a chronic, allergy-like inflammation of the oesophagus whose prevalence is continuously growing. It shows a predilection for males. In addition, 50–70% of the chiefly young patients have an atopic diathesis.*
- *A history with “dysphagia for solid food” and “bolus impactions” as the leading symptoms prompts suspicion of EO.*
- *EO is hard to diagnose endoscopically: unspecific lesions such as reddish longitudinal furrows, whitish upper layers, rings and strictures are found. The diagnosis is established by histological demonstration of dense eosinophilic infiltration of the oesophageal mucosa.*
- *Treatment chiefly consists of topical and possibly systemic corticosteroids and elicits a favourable response in most patients. Immunosuppressive and biological medication, e.g. interleukin-5 blocking drugs (mepolizumab) offer alternatives in steroid-refractory or steroid-dependent patients.*
- *A feared late sequel of untreated EO is the so-called remodelling of the oesophagus, which is associated with fibrosation and formation of severe strictures which must be dilated gently. There is evidence that these long-term complications can be avoided by diligent anti-inflammatory treatment.*

Introduction et définition

Le terme de «granulocyte éosinophile» a été créé en 1879 par Paul Ehrlich. Il décrit la couleur rouge lumineuse des granules caractéristiques d'un type de leucocytes qu'il venait alors de découvrir. Contrairement à cette cellule, l'«œsophagite éosinophile» est une maladie très jeune, découverte en tant qu'entité propre il y a à peine 15 ans [1, 2]. Cette expression caractérise le résultat histologique d'une infiltration à granulocytes éosinophiles de la muqueuse de l'œsophage, telle qu'elle se voit typiquement dans l'œsophagite éosinophile. Depuis juin 2006, aussi bien pour les profanes que pour les médecins, cette expression difficile à prononcer est officiellement remplacée par son acronyme «EE» [3]. Cette nouvelle maladie a déclenché en très peu de temps une masse de recherches cliniques et d'études immunologiques fondamentales, ce qui fait qu'aujourd'hui déjà quelques importantes facettes de cette maladie chronique sont connues. Un groupe international d'experts a défini l'EE en 2007 comme *une infiltration dense de la muqueuse de l'œsophage par des granulocytes éosinophiles, associée à des symptômes œsophagiens et résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons* [3].

Epidémiologie

L'EE fut considérée initialement comme une maladie rare. Mais, depuis quelques années, elle est de plus en plus souvent diagnostiquée [4, 5]. La question se pose donc de savoir si cette progression résulte de la meilleure connaissance de ce nouveau tableau clinique, ou si nous sommes effectivement confrontés à une véritable augmentation de cette maladie. Plusieurs études indépendantes aux États-Unis, en Europe et en Australie montrent toutes qu'elle est en progression, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. En Suisse, sa prévalence cumulée est actuellement à 35 patients pour

Abréviations

EE	Œsophagite éosinophile (= Eosinophilic Esophagitis)
HPF	High Power Field (= grossissement de 400 fois sous le microscope)

100 000 habitants (fig. 1 [6]), ce qui signifie qu'en moyenne un patient a une EE dans chaque grande agglomération suisse. Il est surprenant que l'EE soit apparue de manière très synchrone dans pratiquement tous les pays industrialisés vers la fin des années 1980. Dans les pays sous-développés ou en voie de développement, cette maladie semble ne pas encore avoir apparue [3].

Physiopathologie

Fait intéressant, l'œsophage sain ne contient pas de granulocytes éosinophiles, contrairement à tous les autres segments du tractus gastro-intestinal. La question se pose donc de savoir quels sont les mécanismes dans l'EE qui donnent lieu au recrutement de ces cellules dans l'œsophage et perpétuent l'inflammation éosinophile. Il ne s'agit ni d'une allergie «classique» dans le sens d'une réaction allergique de type immédiat, ni d'une allergie de contact. Les études en expérimentation animale montrent plutôt qu'il s'agit probablement d'une réponse immunitaire à des allergènes exogènes [3, 4]. Il a été possible de démontrer chez la souris que l'interleukine-5 joue un rôle central dans l'induction de l'infiltration éosinophile. Les études in vitro de tissu humain de patients souffrant d'EE montrent également que la muqueuse est infiltrée par des cellules exprimant l'IL-5, et que les cellules de l'épithélium pavimenteux œsophagien expriment massivement le TNF-alpha [6]. En plus des granulocytes éosinophiles, la muqueuse œsophagienne dans l'EE contient davantage de différents subsets de cellules T et des mastocytes [3, 6]. En résumé, nous trouvons dans l'œsophagite éosinophile des médiateurs et éléments cellulaires d'une réaction dite de type T_H2 , à savoir une inflammation de type allergique [6]. Le déclenchement initial est-il dû à une réaction à des allergènes inhalés

ou ingérés? D'autres recherches fondamentales sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de l'EE et développer de nouvelles options thérapeutiques.

Symptomatologie clinique

Contrairement aux allergies classiques, l'EE touche essentiellement le sexe masculin. 70 à 80% des patients sont des hommes en général jeunes [1–5]. La symptomatologie clinique varie en fonction de l'âge du patient lors de la première manifestation. Le symptôme majeur chez l'adulte est la dysphagie pour les mets solides, allant d'une légère gêne au transit à l'occlusion complète pouvant durer de quelques minutes à plusieurs heures. Les patients EE mettent d'eux-mêmes au point des stratégies d'évitement, en supprimant de leur alimentation les menus pris à la hâte et les mets secs et fibreux (par ex. riz sec, viande fibreuse). Ils mangent lentement, mâchent soigneusement et boivent beaucoup entre chaque bouchée. Une minorité (env. 20%) se plaint en outre de dyspepsie et de reflux ne répondant pas aux antiacides. Contrairement aux adultes, les enfants EE ont un spectre de plaintes nettement plus large: douleurs rétrosternales et abdominales, diarrhée, vomissement, régurgitation et retard de croissance [3]. L'examen physique est pratiquement toujours quasi normal. Au laboratoire, la moitié des patients environ a une légère éosinophilie à la répartition, et environ 70% a des IgE totales augmentées [5]. Pratiquement la moitié des patients EE souffre de pathologies atopiques telles que rhinoconjonctivite allergique, asthme et allergies alimentaires [4].

Résultats endoscopiques

Chez pratiquement la moitié des patients EE examinés, les résultats de l'endoscopie sont très discrets et passent facilement inaperçus [7]. Les lésions visibles sont absentes aussi bien chez les enfants que chez les adultes et l'œsophage semble normal [1]. S'il y a des anomalies, l'examineur a en outre des difficultés à les identifier, car elles présentent toutes sortes de signes et ces lésions ne sont en outre ni caractéristiques ni compréhensibles [7]. Les plus fréquentes sont des traînées longitudinales rougeâtres très discrètes (fig. 2A [6]). Des taches blanchâtres, en tête d'épingle ou planes, se voient chez une bonne moitié des patients (fig. 2B [6]). Ces lésions sont souvent prises pour un muguet œsophagien mais elles correspondent histologiquement à des infiltrats denses de granulocytes éosinophiles, en fait à des microabcès éosinophiles. Les biopsies de ces lésions ont donc une très grande fiabilité pour le diagnostic d'EE [3, 4, 7]. Il peut en outre exister des strictures solitaires ou des anneaux multiples conférant à l'œsophage un aspect trachéiforme (fig. 2C [6]).

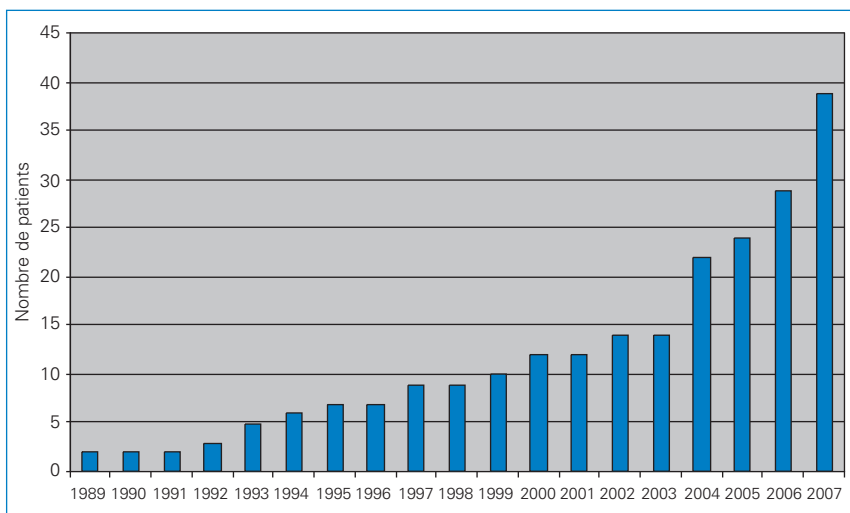


Figure 1
Nombre de patients atteints d'œsophagite éosinophile (prévalence cumulée) dans la région d'Olten (90 500 habitants) de 1989 à 2007.

L'œsophage humain a des points communs avec celui du chat, connu comme œsophage «félin». La muqueuse dite «en papier crêpé» est pratiquement pathognomonique. Il s'agit d'une muqueuse fragile, non élastique, qui se déchire à la moindre sollicitation mécanique (fig. 2D [6]). Ce phénomène est à l'origine du fait que la biopsie peut provoquer une déchirure, comme d'un papier de soie. L'EE est un véritable challenge pour l'endoscopieur, du fait que son image n'est pas toujours la même. Il est donc important de connaître cette pathologie et de prélever de nombreuses biopsies de différents segments de l'œsophage si l'anamnèse est compatible, de manière à avoir le matériel histologique nécessaire au diagnostic [3, 7].

Histologie

Le diagnostic d'EE se base pour l'essentiel sur l'histologie [3, 4]. Si l'œsophage, qui ne contient physiologiquement pas de granulocytes éosinophiles, en contient plus de 24 par HPF, le critère diagnostique d'EE est pratiquement rempli (fig. 3 [6]). Pour l'endoscopieur, si l'anamnèse est typique, il est important de prélever de nombreuses biopsies de l'œsophage car l'infiltrat éosinophile est souvent inhomogène, en taches et segmentaire [7]. Il est recommandé de prélever une biopsie par quadrant de l'œsophage aussi bien proximal que distal, c.-à-d. au minimum huit. Il faut en outre biopsier les dépôts blanchâtres. Plus le pathologiste a de biopsies, plus le risque de manquer le diagnostic est faible. Comme le reflux peut parfois aussi provoquer une éosinophilie de l'œso-

phage distal, il est judicieux de pratiquer l'endoscopie après un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pendant un certain temps pour pouvoir différencier ces deux formes d'œsophagite.

Diagnostic différentiel de l'EE

Une infiltration éosinophile est une réaction aspécifique. D'autres pathologies peuvent donner une inflammation à éosinophiles de l'œsophage. La maladie de reflux, très fréquente, peut également donner une infiltration éosinophile du segment le plus distal de l'œsophage. Des biopsies fractionnées de l'œsophage proximal et distal, après un traitement suffisamment long par un inhibiteur de la pompe à protons, permettent la plupart du temps de faire la distinction entre ces deux maladies chroniques. Les infiltrations éosinophiles massives, pouvant imiter cliniquement et histologiquement une EE primitive, se trouvent dans le cadre d'infections à némathelminthes, par ex. *Anisakis simplex*, *Gnathostoma spinigerum* et *Toxocara canis*. En cas de suspicion, par ex. chez des patients de régions maritimes ou tropicales et amateurs de poisson cru, il faut rechercher par sérologie de telles helminthoses invasives.

Traitement

De nombreux patients se débrouillent très bien avec leurs problèmes de déglutition. Il y a malgré tout deux raisons au moins de traiter une EE, même si la pression de la part d'un patient n'est pas très forte: la première est la prévention des impactions alimentaires œsophagiennes totales, redoutées et imprévisibles, dans toute la mesure du possible [8]. Les risques que présente une intervention endoscopique en urgence pèsent souvent plus lourd pour les patients que gérer les problèmes de déglutition auxquels ils sont habitués.

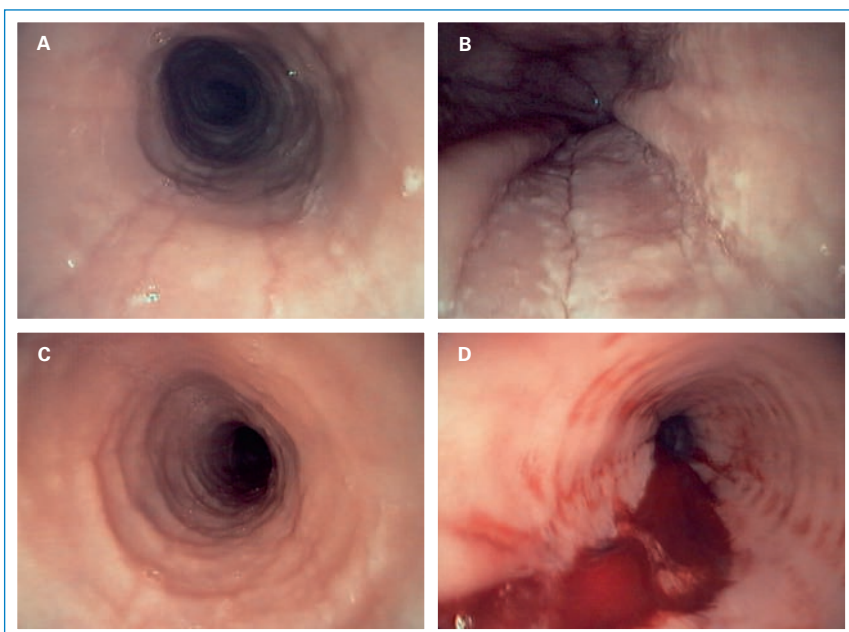


Figure 2
Images endoscopiques de patients souffrant d'œsophagite éosinophile, montrant de discrets sillons longitudinaux rougeâtres (A), de grandes taches blanches (B), des anneaux (C) (trachéalisation) et une fragilité anormale (D) (signe du papier crêpé) de la muqueuse.

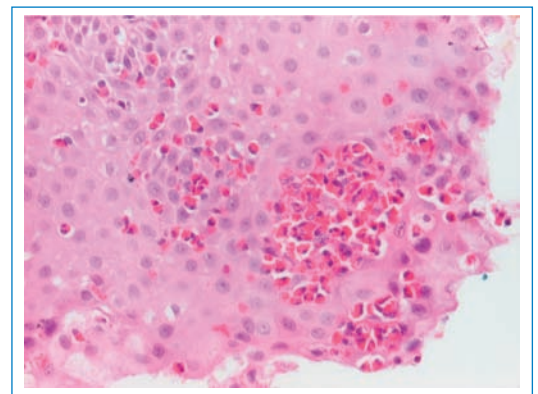


Figure 3
Epithélium pavimenteux œsophagien avec forte infiltration de granulocytes éosinophiles, en partie sous forme de microabcès.

La seconde raison est la prévention des séquelles d'une inflammation chronique. En l'absence de traitement, une inflammation éosinophile chronique peut provoquer un remodeling de l'œsophage avec fibrose, strictures sévères et limitations fonctionnelles [9]. A l'heure actuelle, on n'a pas encore de preuve qu'un traitement anti-inflammatoire adéquat prévienne ces deux développements. Nous ne savons pas également si le but du traitement de l'EE doit être «absence de symptômes» ou «rémission de l'inflammation». Les expériences dont nous disposons indiquent qu'une absence totale de symptômes – c.-à-d. alimentation sans restrictions diététiques et sans stratégies d'évitement telles que mâcher longtemps et boire beaucoup – équivaut probablement à une rémission de l'inflammation. Les recommandations thérapeutiques concrètes actuelles se basent surtout sur des cas rapportés et des séries rétrospectives et très peu sur des études prospectives contrôlées. Il serait donc souhaitable de traiter les patients EE selon des protocoles d'études pour pouvoir bientôt présenter des recommandations thérapeutiques mieux fondées.

Les options thérapeutiques comportent les corticostéroïdes systémiques et topiques, les immunosuppresseurs, les antagonistes des leucotriènes, les régimes hypoallergéniques [3] et la dilatation [3, 10]. Le mépolizumab, un anticorps monoclonal de l'interleukine-5, semble lui aussi efficace. Selon les données actuelles, nous recommandons maintenant chez les adultes les corticostéroïdes topiques – par ex. fluticasone (Axotide® 250 nébuliseur-doseur) ou le budésonide (Pulmicort® 0,25 mg Respules) – deux fois par jour, déglutis et non pas inhalés, comme traitement de première

intention. Ce schéma a une efficacité assurée dans le traitement de l'inflammation et améliore sans aucun doute la dysphagie. Les problèmes s'amendent la plupart du temps dans les deux à trois jours suivant le début du traitement. Un traitement d'entretien à doses plus faibles doit faire suite au traitement d'induction de deux à trois semaines, faute de quoi la plupart des patients présenteront une récurrence après un à trois mois. En conclusion, de nombreux faits sont encore totalement inconnus, par ex. la durée du traitement d'entretien, la dose la plus faible permettant d'entretenir une rémission et la forme d'administration la mieux adaptée à l'œsophage.

Si les symptômes et l'inflammation sont réfractaires aux corticostéroïdes topiques correctement administrés, il est possible de passer aux corticostéroïdes systémiques, mais la durée de traitement doit rester limitée à quelques semaines en raison de leurs effets indésirables bien connus. Les immunosuppresseurs, par ex. azathioprine, et les biologiques, par ex. mépolizumab, s'utilisent comme «thérapie de secours» en cas d'évolution réfractaire aux stéroïdes.

En cas de persistance des symptômes malgré une rémission histologique, la dilatation peut être une alternative efficace [10]. Mais il faut savoir que dans l'EE tous les types de dilatation sont grevés d'un risque de perforation. Elles sont toujours douloureuses et les symptômes peuvent persister quelques jours après l'intervention. Cette technique endoscopique doit donc rester réservée aux patients ayant des sténoses ou strictures et n'ayant pas ou qu'insuffisamment répondu au traitement médicamenteux préalable. Le risque de perforation ne doit également pas être négligé en cas d'impaction alimentaire prolongée: l'extraction des particules fermement adhérentes doit absolument se faire au moyen d'un endoscope flexible, car dans l'EE l'œsophagoscopie par tube rigide est grevée d'un risque de perforation d'environ 20% (fig. 4 [11]).

Perspectives

L'EE est connue depuis bientôt 15 ans. Il est maintenant certain qu'il s'agit d'une inflammation chronique dont le pronostic à vie est certes bon mais qui, en l'absence de traitement, provoque chez pratiquement tous les patients une persistance des troubles de la déglutition et une réaction inflammatoire [8].

La conjonction d'une maladie chronique et d'une durée d'observation relativement brève signifie que de nombreuses questions restent ouvertes: chez quels atopiques l'inflammation éosinophile touche-t-elle l'œsophage? Pourquoi les hommes en sont-ils plus souvent atteints que les femmes? L'EE du petit enfant et celle de l'adulte ne sont-elles qu'une entité dont les manifestations sont différentes, ou s'agit-il de deux pathologies dif-

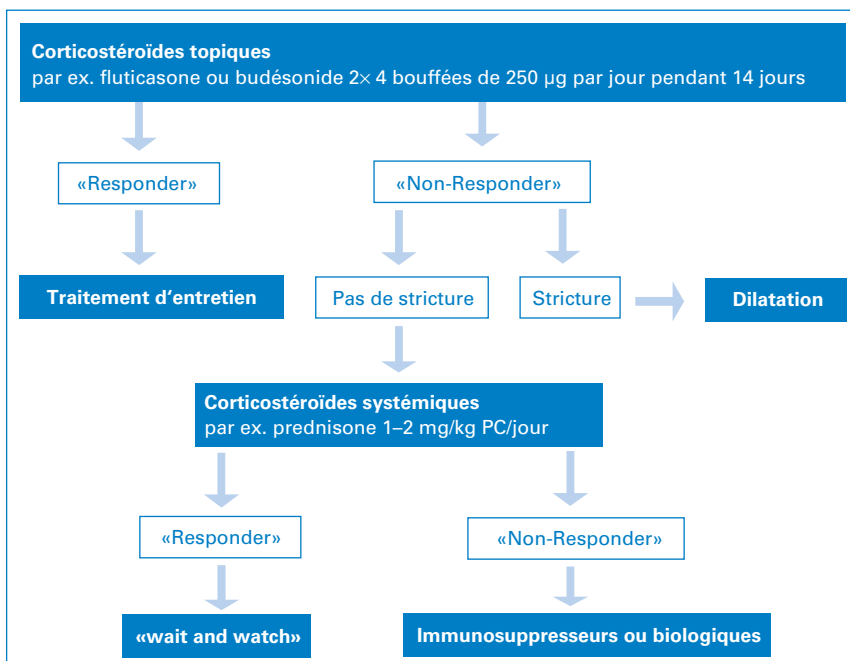


Figure 4 Attitude thérapeutique dans l'œsophagite éosinophile (situation 2008).

férentes? L'inflammation va-t-elle «s'éteindre» spontanément? Les «sténoses œsophagiennes congénitales» sont-elles des EE éteintes? Le risque de dégénérescence maligne est-il définitivement négligeable? Un remodeling de l'œsophage ne se produit-il que chez les patients non traités ou y a-t-il certains groupes à risque? Combien de temps faut-il la traiter? Les complications tardives peuvent-elles être prévenues par un traitement adéquat?

Comme l'EE est en progression constante, les médecins généralistes, mais aussi plusieurs spécialistes non gastro-entérologues – par ex.

oto-rhino-laryngologues, allergologues, pneumologues – devraient dans un proche avenir être impliqués régulièrement dans la prise en charge de patients EE. Les réponses aux nombreuses questions ouvertes sont donc urgentes, mais seules des études multicentriques permettront de les donner.

Remerciements

Les auteurs remercient Mme le Prof. Margaret Collins (Cincinnati, USA) pour son aimable autorisation à publier la figure 3.

Références

- 1 Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109–16.
- 2 Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Voegtlin J. Idiopathische eosinophile Oesophagitis: Eine häufig verkantete Krankheit mit typischer Klinik und diskretem endoskopischem Bild. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124:1419–29.
- 3 Furuta GT, Liacouras C, Collins MH, Gupta S, Justinich C, Putnam P, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133:1342–63.
- 4 Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis (Editorial). *J Allergy Clin Immunology.* 2001;108:891–4.
- 5 Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic Esophagitis: Asthma of the Esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:523–30.
- 6 Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH 2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:954–61.
- 7 Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao S, Hirano I. Histopathologic Variability and endoscopic correlates in adults with Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy.* 2006;64:313–9.
- 8 Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterol.* 2003;125:1660–9.
- 9 Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:206–12.
- 10 Schoepfer AM, Gschossman J, Scheurer U, Seibold F, Straumann A. Esophageal strictures in Eosinophilic Esophagitis: Dilation is an effective and safe therapeutic alternative after failure of topical corticosteroids. *Endoscopy.* 2008;40:161–4.
- 11 Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic Esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:598–600.

Correspondance:
PD Dr Alex Straumann
Römerstrasse 7
CH-4600 Olten
alex.straumann@hin.ch