

Les gastro-entérites à éosinophiles : une maladie en recrudescence

RÉSUMÉ : Au cours de ces 10 dernières années, l'incidence des pathologies digestives à éosinophiles a augmenté. Elles correspondent à une entité clinique et histologique due à une infiltration importante par des éosinophiles d'un segment du tube digestif. Les autres causes d'augmentation des éosinophiles dans la muqueuse digestive doivent être éliminées. À côté des œsophagites à éosinophiles dont la prise en charge est de plus en plus consensuelle, les gastro-entérites à éosinophiles restent des pathologies rares dont le diagnostic et l'évolution demeurent imprécis. Elles sont responsables de symptômes variés non spécifiques, dépendant de la localisation tissulaire de l'accumulation d'éosinophiles.



→ J. LEMALE

Service de Gastro-Entérologie et
Nutrition Pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Les gastro-entérites à éosinophiles (GEE) sont des pathologies déjà anciennes puisque la première description remonte à 1937 [1]. Ce sont des maladies rares touchant aussi bien l'adulte que l'enfant ; il existe à ce jour moins de 300 cas décrits dans la littérature. Les centres de références nord-américains évaluaient dans les années 1980 la maladie à un 1 cas pour 100 000 personnes. Ces pathologies, distinctes des œsophagites à éosinophiles, semblent en augmentation depuis quelques années. Il est cependant difficile de dire si cette pathologie est en recrudescence ou si elle a été sous-estimée compte tenu de l'éventail de symptômes non spécifiques qu'elle engendre.

Distribution des éosinophiles dans le tube digestif : différencier le normal du pathologique

Les éosinophiles résident normalement dans la muqueuse de toutes les parties du tube digestif, sauf dans l'œsophage. On observe un gradient de la densité des éosinophiles du tube digestif proximal

à distal. Le nombre normal d'éosinophiles dans chaque partie du tractus digestif est difficile à définir, sauf dans l'œsophage où normalement ces cellules sont absentes ; leur nombre supérieur à 15/HPF est retenu comme pathologique pour parler d'œsophagite à éosinophiles [2]. Peu d'études rapportent le nombre habituel d'éosinophile dans la muqueuse digestive car ces cellules sont rarement comptabilisées lorsque les biopsies sont considérées comme normales. Par ailleurs, l'environnement semble influencer leur nombre :

- dans l'estomac, une étude retrouve chez des enfants ayant des biopsies normales, un pic d'éosinophiles de 8/HPF dans l'antrum et de 11/HPF dans le fundus [3] ;
- dans l'intestin grêle, certains auteurs déterminent un maximum d'éosinophiles de 20/HPF alors que d'autres l'estiment à 50 [3, 4].

Ainsi, indépendamment du nombre de ces cellules, certains aspects histologiques ont plus de valeur pour définir une réelle entité pathologique. Les agrégats d'éosinophiles, des abcès cryptiques à éosinophiles, un aspect dégénératif et régénératif de l'épithélium, la

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

présence d'éosinophiles intra-épithéliaux ou d'autres signes d'inflammation minime aiguë ou chronique doivent être recherchés.

Physiopathologie

La physiopathologie précise est actuellement inconnue. Il semblerait que, chez les individus en bonne santé, les éosinophiles soient présents en petits nombres dans le tube digestif pour pouvoir en cas d'infection se multiplier et s'activer rapidement. Dans les GEE, une dysfonction immunitaire mimant une infection pourrait conduire à une réaction inflammatoire. Les lésions histologiques seraient alors causées par l'infiltration éosinophilique et la dégranulation des cellules.

Les cytokines IL3, IL5 et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) pourraient être responsables du recrutement et de l'activation des éosinophiles [5]. L'éotaxin jouerait un rôle dans la régulation du *homing* des éosinophiles dans la *lamina propria* de l'estomac et de l'intestin grêle.

Rôle de l'allergie? Une augmentation de la prévalence des allergies a été notée chez les patients ayant une GEE. Des allergènes alimentaires pourraient déclencher une réaction inflammatoire entraînant une dégranulation des mastocytes et le recrutement des éosinophiles.

Un modèle animal de GEE a été observé avec des rats mutés pour le gène *Lyp* codant pour une GTPase de la protéine GIMAP5 impliquée dans la protection des cellules contre l'apoptose. Les souris homozygotes pour cette mutation avaient une perte de poids et une diarrhée. Une augmentation des éosinophiles et des mastocytes était retrouvée sur les biopsies de l'intestin grêle. Les cellules T *Lyp*⁻/*Lyp*⁻ sécrétaient un taux élevé d'IL4, d'IL5 et d'IL13 orientant vers un phénotype Th2 habituellement retrouvé dans les maladies atopiques.

Un taux élevé d'IgE était également retrouvé [6].

Chez l'Homme, l'efficacité de certaines thérapies (anticorps anti-IgE, régime d'éviction alimentaire) confirme l'implication probable d'un mécanisme allergique.

Aspects cliniques

Les GEE peuvent apparaître à n'importe quel âge de la vie avec une prédominance chez le garçon. Certains auteurs différencient les formes précoces du nourrisson souvent associées à des colites allergiques et les formes d'apparition plus tardives responsables d'une maladie inflammatoire digestive distincte des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) connues [7]. Une histoire personnelle d'allergie, d'eczéma, d'asthme est présente dans la majorité des cas. On observe parfois une variation des symptômes selon les saisons, notamment lors de l'exposition à certains pollens.

Les GEE sont responsables de symptômes non spécifiques. Nous considérons ici les GEE idiopathiques anciennement appelées gastro-entéropathies allergiques. En cas d'atteinte gastrique, les patients présentent fréquemment des douleurs abdominales, des vomissements et parfois des hémorragies digestives. En cas d'entérite, on observe souvent une diarrhée, une entéropathie exsudative. Klein *et al.* ont proposé une classification en

fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive (**tableau I**) [8].

De façon associée à cette symptomatologie digestive, il existe une hyperéosinophilie périphérique dans 2/3 des cas.

Le diagnostic repose sur l'histologie après biopsies duodénales et gastriques par fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD). L'aspect endoscopique macroscopique peut être normal ou retrouver un érythème gastrique et/ou duodéal, des plis gastriques épais, une muqueuse friable parfois nodulaire et/ou parsemée de micro-ulcération. Les prélèvements doivent être réalisés en zones saines et pathologiques, avec au moins six biopsies dans chaque zone car des formes en patch sont décrites.

En cas de suspicion de GEE, il convient d'éliminer les causes responsables d'une augmentation des éosinophiles dans le sang et dans la muqueuse digestive : une parasitose, une MICI, une maladie cœliaque, une tuberculose, un lymphome, une prise médicamenteuse, une mastocytose systémique et plus rarement chez l'enfant une sclérodermie ou une vascularite (**tableau II**) [9].

Dans les formes responsables d'une symptomatologie de pseudo-obstruction intestinale, une biopsie chirurgicale profonde est parfois nécessaire. Devant l'absence de signes spécifiques, la corrél-

Localisation des éosinophiles	Distribution	Symptômes
Muqueuse	57,5 %	Nausées, vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif, anémie Malabsorption, diarrhée, entéropathies exsudative Retard de croissance
Muscleuse	30 %	Signes d'obstruction luminale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5 %	Ascite Ballonnement Péritonite

TABLEAU I : Symptômes selon l'infiltration des éosinophiles.

lation clinico-histologique sera jugée sur la réponse au traitement.

Évolution

Peu d'éléments sont connus sur l'évolution naturelle des GEE du fait de l'absence d'études longitudinales. Comme pour les œsophagites à éosinophiles, certains patients ont une résolution complète des symptômes au cours du temps alors que d'autres ont une maladie persistante. Quand une sensibilisation à certains aliments est identifiée, le pronostic est bon après l'exclusion alimentaire. Il est cependant possible que la maladie évolue et touche d'autres segments du tube digestif. Il convient alors d'être prudent car une GEE peut être le précurseur d'autres maladies, notamment des syndromes hyperéosinophiliques.

Traitement

Les recommandations dans la prise en charge des GEE sont limitées à des cas cliniques ou des petites séries rétrospectives de patients. Si des sensibilisations à des aliments sont identifiées par des tests allergologiques, un régime d'éviction est préconisé. Celui-ci doit être élaboré avec l'aide d'une diététicienne afin d'éduquer les patients et de lutter contre des carences éventuelles secondaires. Parfois, une résolution complète des symptômes nécessite l'utilisation d'une diète élémentaire à base d'acides aminés pendant au moins 6 à 8 semaines, voire plus longtemps [10]. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du régime.

>>> Si aucune sensibilisation alimentaire n'est mise en évidence et/ou si un régime à base d'acides aminés a échoué, un traitement par prednisone ou méthylprednisolone plus ou moins associé à des corticoïdes en topique est souvent utilisé.

POINTS FORTS

- ➔ Les GEE sont des pathologies rares dont l'incidence augmente depuis quelques années.
- ➔ La présentation clinique varie selon la localisation tissulaire de l'infiltration éosinophilique.
- ➔ L'aspect endoscopique est non spécifique peut être normal.
- ➔ Le diagnostic histologique ne doit pas être limité à une augmentation du nombre d'éosinophiles dans la muqueuse digestive; des signes associés d'inflammation aiguë ou chronique doivent être associés.
- ➔ Un bilan allergologique est nécessaire pour tous les patients.
- ➔ L'évolution naturelle de la maladie est inconnue.
- ➔ Un régime basé sur des évictions alimentaires doit être le premier traitement proposé chez l'enfant.
- ➔ En cas de non réponse au traitement diététique, une corticothérapie systémique ± locale doit être tentée.
- ➔ En cas de rechute, l'utilisation d'immunosuppresseurs, d'antihistaminiques ou de biothérapie peut être utile.

- FOGD avec biopsies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum multiples
- Analyse histologique et en immunohistochimie (protéines des granules des éosinophiles et des mastocytes). Recherche d'*Helicobacter pylori*
- Marqueurs sanguins, urinaires et fécaux : protéines de dégranulation des éosinophiles
- NFS
- Immunophénotypage lymphocytaire et des éosinophiles
- IgE totales et IgE spécifiques (allergènes alimentaires et respiratoires)
- Prick test et patch tests
- Intradermoréaction
- CRP, vitesse de sédimentation
- Examen parasitologique des selles
- Anticorps anti-transglutaminases, ANCA, ASCA

TABLEAU II : Bilan proposé en cas de suspicion de GEE.

>>> En cas d'allergènes environnementaux identifiés, les patients doivent être traités par des antihistaminiques et des corticoïdes intranasaux.

>>> En cas d'échec ou de dépendance aux corticoïdes, d'autres traitements ont été utilisés avec succès comme le cromoglycate de sodium oral [11], les antileucotriènes (montélukast) [12], les

antihistaminiques (Ketotifen), les anticorps humanisés anti-IL5, les anticorps anti-IgE (omalizumab) [13].

>>> Dans certains cas, des agents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le méthotrexate, voire plus récemment les anti-TNF α , ont permis d'obtenir une amélioration clinique [14].

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Conclusion

Les GEE, bien qu'ayant augmenté ces dernières années, restent des maladies rares. Les symptômes sont variés et non spécifiques, raison pour laquelle le diagnostic histologique doit être fait par un anatomopathologiste expérimenté. L'évolution naturelle est inconnue. Les régimes d'éviction alimentaire, une diète à base d'acides aminés si nécessaire doivent être tentés en premier lieu. Ce n'est qu'en cas d'échec que les corticoïdes systémiques, voire les immunosuppresseurs ou biothérapies, sont envisagés.

Bibliographie

1. KAJISER R. Zur kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanal vom standpunkt des chirurgen aus. *Arch Klin Chir*, 1937;188:36-64.
2. LIACOURAS CA, FURUTA GT, HIRANO I *et al*. Eosinophilic esophagitis: update consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:4-20.
3. DEBROSSE CW, CASE JW, PUTNAM PE *et al*. Quantify and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol*, 2006;9:210-218.
4. LOWICHK A, WEINBERG AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol*, 1996;9:110-114.
5. MASTERSON JC, FURUTA GT, LEE JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011;27:515-522.
6. COUSINS L, GRAHAM M, TOOZE R *et al*. Eosinophilic bowel disease controlled by the BB rat-derived lymphopenia/giamp5 gene. *Gastroenterology*, 2006;131:1475-1485.
7. ELAWAD MA, HILL SM, SMITH V *et al*. Eosinophilic colitis after infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004;39:S243.
8. KLEIN NC, HARGROVE RL, SLEISENGER MH *et al*. Eosinophilic gastroenteritis. *Medecine*, 1970;49:299-319.
9. FLEISCHER DM, ATKINS D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin*, 2009;29:53-63.
10. CHEHADE M, MAGID MS, MOFIDI S *et al*. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy : intestinal pathology, clinical course and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;42:516-521.
11. DI GIOACCHINO M, PIZZICANNELLA G, FINI N *et al*. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy*, 1990;45:161-166.
12. NEUSTROM MR, FRIESEN C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:506.
13. FOROUGH S, FOSTER B, KIM N *et al*. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:594-601.
14. TURNER D, WOLTERS VM, RUSSELL RK *et al*. Anti-TNF, Infliximab, and Adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:492-497.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.