

## I Revues générales

# Infiltration éosinophilique du tube digestif: savoir l'évoquer

**RÉSUMÉ :** Les pathologies digestives à éosinophiles suscitent un intérêt croissant ces dernières années. On distingue 3 entités distinctes dont le diagnostic est souvent difficile devant l'absence de signes clinico-biologiques spécifiques. La plus fréquente est l'œsophagite à éosinophiles.

Elle doit être évoquée chez le nourrisson devant un reflux gastro-œsophagien atypique ou persistant avec le plus souvent un retentissement sur la croissance staturo-pondérale et chez l'enfant plus grand devant des épisodes de dysphagie pouvant aller jusqu'à l'impaction alimentaire. Le diagnostic repose sur la présence d'éosinophiles (>15 par champ à fort grossissement) sur les biopsies œsophagiennes après un traitement d'épreuve de 8 semaines par des inhibiteurs de la pompe à protons.

En cas de diagnostic confirmé, deux types de prises en charge sont possibles, un régime spécifique d'exclusion ou un traitement par des corticoïdes. Les 2 autres entités, plus rares, sont les gastroentérites et les colites à éosinophiles. Leurs diagnostics sont plus difficiles d'autant plus qu'il n'existe aucun consensus histologique précis. La prise en charge repose également sur des régimes d'exclusion, les formes plus sévères répondent en général, au moins partiellement, à une corticothérapie orale. Des traitements de fond par des immunosuppresseurs sont parfois nécessaires.



**J. LEMALE**

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Les pathologies digestives impliquant les polynucléaires éosinophiles sont des pathologies dont l'intérêt a augmenté ces dernières années. Il faut savoir les évoquer devant des signes cliniques souvent peu spécifiques. On distingue 3 entités distinctes, les œsophagites (OE), les gastroentérites (GEE) et les colites à éosinophiles (CE) dont la présentation clinique est différente selon le siège de l'infiltration éosinophilique et l'âge de l'enfant.

### ■ Éosinophiles et tube digestif

Les éosinophiles résident normalement dans la muqueuse de tous les segments digestifs sauf dans l'œsophage. Il existe un gradient proximal à distal de leur densité dans le tube digestif. Par ailleurs, dans la *lamina propria* de l'intestin grêle, les éosinophiles sont plus concentrés en profondeur qu'à la surface

et sont plus nombreux entre les cryptes qu'entre les villosités. Ces cellules sont facilement visualisées en anatomo-pathologie avec une coloration standard type HES. Il n'existe aucun consensus sur le nombre d'éosinophiles normalement présents dans la muqueuse digestive, sauf dans l'œsophage où un nombre supérieur à 15 par champ à fort grossissement (HPF) est désormais retenu comme pathologique et permet de poser le diagnostic d'OE [1]. Certains facteurs environnementaux comme le climat, la vie urbaine/rurale et l'alimentation semblent influencer le nombre d'éosinophiles [2]. Une étude a retrouvé chez des enfants ayant des biopsies gastriques normales un pic moyen d'éosinophiles de 8/HPF dans l'antrum et de 11/HPF dans le *fundus*. Dans l'intestin grêle et le colon, certains auteurs ont établi une limite normale d'éosinophiles à 20/HPF alors que d'autres l'estiment à 50 éosinophiles/HPF [3].

## Les œsophagites à éosinophiles

Les OE sont des pathologies inflammatoires chroniques en rapport avec une infiltration éosinophilique de l'œsophage. Elles répondent à une définition précise, basée sur des critères clinico-pathologiques :

- présence de symptômes évoquant une dysfonction de l'œsophage ;
- présence sur les biopsies œsophagiennes de plus de 15 éosinophiles/HPF après un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ;
- prédominance de l'infiltration éosinophilique au niveau de la muqueuse de l'œsophage.

La prévalence des OE, évaluée à 1/2 000 dans la population générale, est en augmentation ces dernières années, ce qui est probablement dû à une meilleure connaissance de la maladie. En pédiatrie, une étude déjà ancienne retrouvait une prévalence de 4,3/10 000 enfants avec un ratio garçon/fille de 3/1. Il existe une forte prédisposition génétique avec un risque ratio augmenté de 64 pour la fratrie d'un enfant atteint. Plusieurs gènes ont été identifiés comme pouvant contribuer au développement de la maladie, parmi ceux-ci on retiendra le *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) codant pour la protéine TSLP produite par les cellules épithéliales et jouant un rôle dans la différenciation Th2 des cellules dendritiques, le gène *CAPN14* codant pour une enzyme protéolytique induite par IL13 et pouvant altérer l'intégrité de la barrière intestinale ou encore le gène *CCL26* codant pour l'éotaxine-3 [4]. Cette dernière est surexprimée dans les cellules épithéliales œsophagiennes des patients et jouent un rôle important dans le chimiotactisme des éosinophiles.

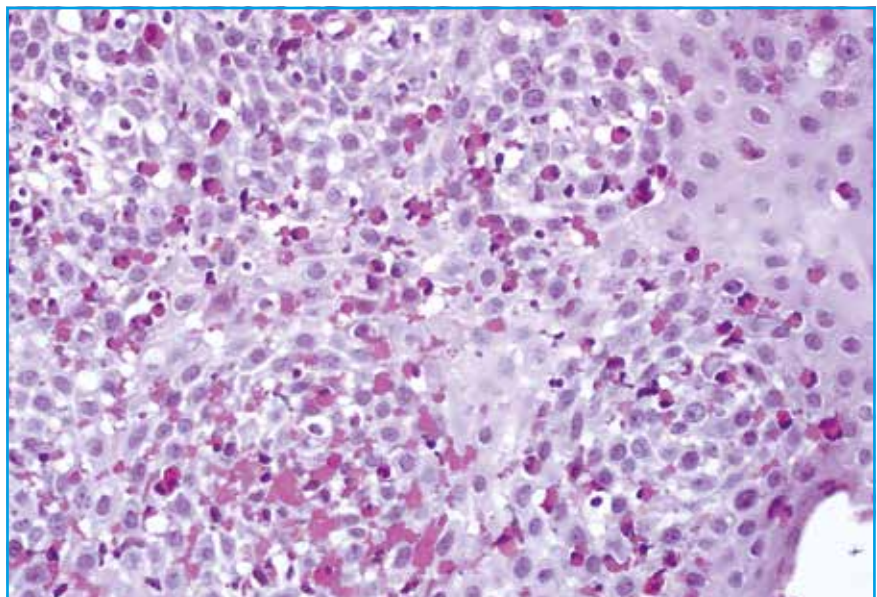
Par ailleurs, l'association des OE à certaines maladies du tissu conjonctif suppose un rôle du TGFβ. La production de plusieurs cytokines suite à un facteur déclenchant entraînerait une réaction de type Th2 qui permettrait la prolifération des éosinophiles, mastocytes et basophiles. Ces

cellules en sécrétant différents médiateurs seraient à l'origine des lésions de la muqueuse et du remodelage tissulaire.

Les symptômes présentés par les patients varient selon l'âge de l'enfant. Chez le nourrisson, les vomissements, les régurgitations ou encore les difficultés alimentaires sont au premier plan. Chez l'enfant plus grand, un pyrosis, des douleurs rétro-sternales, des douleurs épigastriques ou encore une toux nocturne sont des signes à prendre en considération. Chez l'adolescent, la symptomatologie est dominée par une dysphagie avec parfois des impactions alimentaires. Le mode de révélation peut cependant être moins typique, il faut savoir évoquer le diagnostic devant un retard de croissance isolé ou encore une hématurie. À l'interrogatoire, il faut rechercher des signes associés comme une prise de boisson abondante et une mastication excessive au cours des repas. Sur le plan biologique, les éosinophiles sont souvent augmentés ( $>700/\text{mm}^3$ ) dans le sang. Des IgE spécifiques positives pour des aliments, signant une sensibilisation, peuvent être présentes, l'aliment en cause étant responsable ou non de la maladie. Les tests cutanés allergologiques ont souvent un intérêt limité.

Une fois le diagnostic suspecté, un traitement par IPP à double doses doit être mis en place pendant 8 semaines avant la réalisation d'une endoscopie digestive haute, initiale ou de contrôle si celle-ci a déjà été réalisée, afin d'éliminer une éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP. L'aspect macroscopique endoscopique peut être évocateur sans être pathognomonique, un aspect de trachéalisation de l'œsophage, des stries longitudinales ou encore des dépôts blanchâtres sur la muqueuse œsophagienne sont des signes classiquement visualisés, cependant dans 30 % des cas, l'endoscopie est dite normale. Au moins 2 à 4 biopsies de l'œsophage distal et proximal doivent être réalisées pour ne pas ignorer les formes localisées dites en *patch*. Le critère histologique de plus de 15 éosinophiles/HPF est retenu comme pathologique (**fig. 1**). Des biopsies de l'estomac et du duodénum doivent être effectuées dans le même temps.

Une fois le diagnostic confirmé, le traitement peut être diététique dans un premier temps surtout chez le nourrisson, le jeune enfant ou lorsqu'il existe un retard de croissance. Trois types de régimes sont possibles, une exclusion de certains aliments orientée par la clinique ou par



**Fig. 1 :** Muqueuse œsophagienne avec plus de 15 éosinophiles/HPF avec regroupement en amas.

## Revue générale

d'éventuels tests allergologiques positifs, une exclusion des 6 aliments les plus allergisants (lait, œuf, crustacés, blé, soja, fruits à coque) ou l'administration d'une solution d'acides aminés dans les formes sévères. Une rémission est obtenue dans la majorité des cas mais les rechutes sont fréquentes lors des tentatives de réintroduction des aliments. Idéalement une endoscopie digestive haute devrait être réalisée après chaque réintroduction d'aliment mais cela est difficilement envisageable en pédiatrie. L'autre ligne de traitement concerne l'utilisation des corticoïdes en topique soit du fluticasone dégluti soit du budésonide sous forme visqueuse à doses élevées, prescrites pour une durée minimale de 2 mois [5]. Le traitement est souvent efficace mais les rechutes sont quasi systématiques à l'arrêt. L'utilisation prolongée entraîne des effets secondaires à type de candidose buccale et/ou œsophagienne, d'épistaxis et de sécheresse buccale. De nouvelles biothérapies pourraient être utiles pour la prise en charge de certains malades (anticorps anti-IL-13, anti-IL-5RA, anti-eotaxin).

### Les gastroentérites à éosinophiles

Les GEE sont rares, la prévalence actuelle est estimée à 22 cas pour 100 000 personnes [6]. La physiopathologie précise est actuellement inconnue. Chez des individus génétiquement prédisposés, un facteur environnemental (allergènes alimentaires et respiratoires) engendrerait un processus inflammatoire impliquant notamment les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales digestives et les mastocytes. Le relargage par les lymphocytes T de cytokines comme l'IL3 et l'IL5 pourrait être responsable du recrutement et de l'activation des éosinophiles. Comme dans l'OE, l'éotaxine-3 sécrétée par les cellules épithéliales jouerait un rôle dans la régulation du *homing* des éosinophiles dans la *lamina propria* de l'estomac et de l'intestin grêle.

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

**Tableau 1 :** Symptômes selon l'infiltration des éosinophiles (d'après Klein *et al.*).

Sur le plan clinique, les symptômes sont non spécifiques. Nous considérons ici les GEE idiopathiques anciennement appelées gastroentéropathies allergiques.

En cas d'atteinte gastrique, les patients présentent fréquemment des douleurs abdominales, des nausées et vomissements et plus rarement des hémorragies digestives.

En cas d'entérite, on observe souvent une diarrhée, une entéropathie exsudative. Indépendamment du site atteint, Klein *et al.* ont proposé une classification en fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive (**tableau 1**) [7].

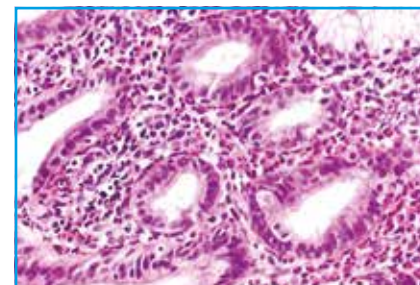
Sur le plan biologique, il existe une hyperéosinophilie périphérique dans 2/3 des cas. Les IgE totales sont également augmentées dans la majorité des cas. Une anémie et une hypoalbuminémie sont fréquemment retrouvées.

La fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies duodénales et gastriques permet de faire le diagnostic. Sur le plan macroscopique, un érythème gastrique et duodénal, des plis gastriques épais, une muqueuse friable parfois nodulaire et/ou parsemée de micro-ulcération peuvent être visualisés. Cependant, dans certains cas, la fibroscopie est considérée comme normale. Les prélèvements doivent être réalisés en zones saines et pathologiques avec au moins 6 biopsies dans chaque zone. Sur le plan histologique, l'infiltration éosinophilique est retrouvée dans

26 à 81 % des cas dans l'estomac et dans 28 à 100 % des cas dans le duodénum [8].

Le diagnostic histologique doit être posé avec l'aide d'un anatomo-pathologiste expérimenté car indépendamment de l'augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse, plusieurs aspects histologiques doivent être recherchés pour définir une réelle entité pathologique. Les agrégats d'éosinophiles sont plus suspects que quelques éosinophiles seuls retrouvés habituellement dans la muqueuse intestinale. Des signes histologiques d'inflammation des cryptes avec une destruction partielle ou totale, des abcès cryptiques à éosinophiles, un aspect dégénératif et régénératif de l'épithélium, la présence d'éosinophiles intra-épithéliaux ou d'autres signes d'inflammation minime aiguë ou chronique doivent être présents pour pouvoir porter le diagnostic de GEE (**fig. 2**).

En cas de suspicion de GEE, les causes responsables d'une augmentation des éosinophiles dans le sang et dans la muqueuse



**Fig. 2 :** Muqueuse duodénale avec infiltration éosinophilique et présence d'éosinophiles intra-épithéliaux.

## POINTS FORTS

- Les œsophagites à éosinophiles sont les pathologies digestives à éosinophiles les plus fréquentes, leurs diagnostics répondent à une définition histologique précise ( $> 15$  Eo/HPF).
- L'éosinophilie œsophagienne répondant aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être différenciée de l'œsophagite à éosinophiles par l'administration de ce traitement pendant 8 semaines avant la réalisation de biopsies œsophagiennes.
- Les gastroentérites à éosinophiles, impliquant une infiltration éosinophilique d'une ou plusieurs parties du tube digestif, sont des pathologies rares dont les symptômes sont non spécifiques mais qu'il faut savoir évoquer devant des troubles digestifs chroniques.
- La prise en charge de ces pathologies peut être soit diététique avec exclusion d'allergènes alimentaires soit médicamenteuse avec principalement l'utilisation de corticoïdes.

digestive doivent être éliminées : une parasitose (helminthiases), une maladie inflammatoire intestinale, une maladie cœliaque, une tuberculose, un lymphome, une prise médicamenteuse (carbamazépine, sels d'or, etc.), une mastocytose systémique et plus rarement chez l'enfant une sclérodermie ou une vascularite (Syndrome de Churg-Strauss).

Aucun consensus n'est établi concernant le traitement. La prise en charge diététique avec utilisation de solution d'acides aminés permet le plus souvent une amélioration des symptômes et une diminution du nombre des éosinophiles dans la muqueuse. Les corticoïdes systémiques sont également efficaces mais des rechutes sont quasi systématiques au sevrage motivant souvent l'emploi d'immunosuppresseur comme l'azathioprine, le méthotrexate ou encore dans certains cas, l'utilisation de biothérapies comme les anti-TNF alpha.

### ■ Les colites à éosinophiles

Sous cette entité, il faut distinguer la proctocolite à éosinophiles du nourrisson responsable de rectorragies précoces le plus souvent secondaires à la prise de

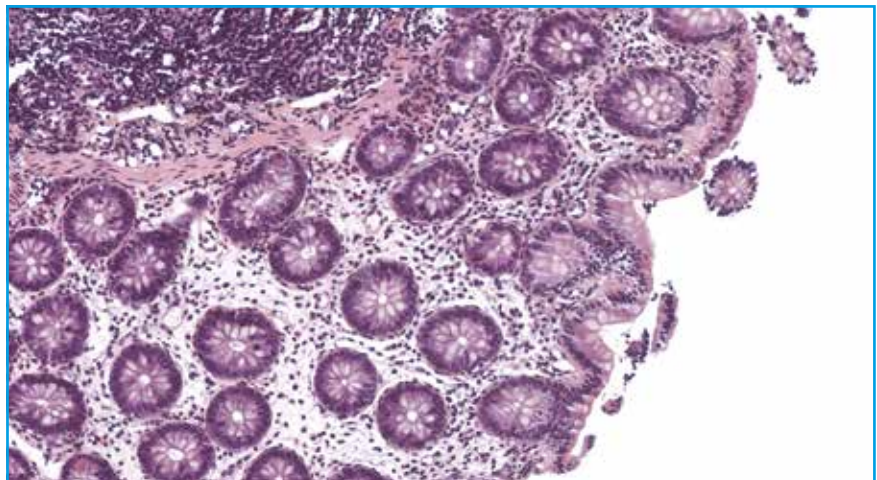
protéines de lait de vache ou au passage d'un allergène *via* le lait maternel et dont l'évolution est rapidement favorable, des CE survenant chez l'enfant plus grand avec une diarrhée sanglante et dont la prise en charge est plus complexe. La physiopathologie demeure également imprécise mais présente des similitudes avec les autres pathologies à éosinophiles. Il existe une prédisposition génétique indéniable comme en témoignent les formes familiales décrites. L'exposition à des facteurs environnementaux (allergènes respiratoires

et alimentaires) activant les LT conduit à l'expression d'interleukines, de chémokines et d'éotaxines responsables de l'infiltration éosinophilique et de la réaction inflammatoire.

Dans les CE, la muqueuse colique est le siège d'un infiltrat riche en éosinophiles de la *lamina propria* avec souvent une extension à travers la musculaire muqueuse voire la sous-muqueuse (**fig. 3**). Des abcès cryptiques ainsi qu'une hyperplasie lymphoïde sont également courants. Ces aspects peuvent être segmentaires ou diffus justifiant la réalisation de biopsies multiples. Dans les formes sévères de CE, la distinction avec une maladie inflammatoire chronique intestinale est parfois difficile. De nouvelles méthodes d'immunohistochimie se développent et devraient permettre de différencier les deux entités.

Comme pour les GEE, les causes secondaires d'infiltration de la muqueuse colique par les éosinophiles doivent être éliminées : une parasitose, la prise de médicaments, une vascularite ou un syndrome hyperéosinophilique.

Les formes des nourrissons alimentés par des préparations infantiles sont traitées par l'exclusion des protéines de lait de vache avec administration d'un hydrolysat extensif de protéine de lait de vache



**Fig. 3 :** CE avec regroupement d'éosinophiles au sein de la musculature.

## Revue générale

voire d'une solution d'acides aminés. La réponse au régime est en général favorable avec dans la majorité des cas une amélioration de la symptomatologie dans les 72 heures. La disparition des symptômes peut en revanche être plus longue avec un arrêt des rectorragies 1 à 2 mois après l'exclusion des protéines de lait de vache.

Dans les formes de l'enfant plus grand et de l'adolescent, la réponse au régime est souvent plus limitée d'autant que les éventuels allergènes alimentaires en cause sont rarement identifiés. La corticothérapie systémique est souvent utilisée avec succès mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt. Dans ces cas, des traitements de fond par immunosuppresseurs de type azathioprine ou anti-TNF-alpha peuvent être tentés [9].

### BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. POLYDORIDES AD, BANNER BF, HANNAWAY PJ *et al.* Evaluation of site-specific and seasonal variation in colonic mucosal eosinophils. *Hum Pathol*, 2008;39: 832-836.
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. O'SHEA K, ACEVES S, DELLON E *et al.* Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol*, 2017; in press
5. PAPADOPOULOU A, KOLETZKO S, HEUSCHKE R *et al.* Management guide-

lines of Eosinophilic Esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;58:107-118.

6. PRUSSIN C. Eosinophilic Gastroenteritis and related Eosinophilic Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*, 2014;43:317-327.
7. KLEIN NC, HARGROVE RL, SLEISINGER MH *et al.* Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*, 1970;49:299-319.
8. KHAN S, ORENSTEIN SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, 2002;4:563-570.
9. 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.

### Innovation nutritionnelle dans les laits infantiles

Les Laboratoires Guigoz viennent de commercialiser en France la 1<sup>re</sup> et seule formule avec HMO (*Human Milk Oligosaccharides*) ou oligosaccharides du lait maternel. Les HMO sont le 3<sup>e</sup> composant solide du lait maternel, le plus abondant (5 à 15 g/L) après le lactose et les lipides, et constituent une originalité majeure du lait maternel. Ils sont en effet absents ou à l'état de trace dans le lait de vache ou d'autres mammifères. Ils jouent un rôle important dans les défenses immunitaires grâce à plusieurs actions : le développement des bactéries bénéfiques de l'intestin, le renforcement de la fonction de barrière intestinale grâce à leurs structures spécifiques capables de piéger les pathogènes ou encore en intervenant dans les mécanismes de maturation du système immunitaire.

Le HMO synthétisé est le 2'-O-Fucosyllactose ou 2'FL. Il représente à lui seul environ 30 % des HMO. Sur la base d'études cliniques référencées, l'EFSA (*European Food Safety Authority*) a validé sa bonne tolérance et sa sécurité dans les laits infantiles et les bénéfices d'une formule avec HMO 2'FL sont maintenant scientifiquement démontrés avec notamment des effets positifs sur la modulation du système immunitaire et sur le développement du microbiote du nourrisson.

Dr J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Guigoz.