

Méfiez-vous de l'œsophagite à éosinophiles !

Beware eosinophilic esophagitis !

Xavier Treton

Hôpital Beaujon, Service de gastroentérologie, MICI et assistance nutritionnelle, 92110 Clichy cedex, France

e-mail : <xavier.treton@aphp.fr>

Référence

Warners MJ, Renske AB, Nijhuis O, Laetitia RH, de Wijkerslooth A, Smout JPM, Bredenoord AJ. The Natural Course of Eosinophilic Esophagitis and Long-Term Consequences of Undiagnosed Disease in a Large Cohort. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 836-844.

Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie dysimmunitaire, probablement induite par un stimulus antigénique (composante allergique). Elle est caractérisée par une dysfonction œsophagienne, des lésions endoscopiques variables et par un infiltrat à éosinophiles de l'épithélium œsophagien. La prévalence mondiale de l'EoE a considérablement augmenté depuis sa première description en 1993. Jusque-là, la présence d'une éosinophilie œsophagienne était considérée comme secondaire à un reflux gastro-œsophagien, et non comme responsable des symptômes. Depuis, plusieurs séries de jeunes patients se plaignant d'une dysphagie associée à un important infiltrat œsophagien à éosinophiles, chez qui la pHmétrie était normale, ont permis d'identifier l'EoE comme une nouvelle maladie. L'EoE est actuellement considérée comme la première cause de dysphagie du sujet jeune et sa prévalence est de l'ordre de 1 à 5 pour 10 000. Ses symptômes peuvent comporter un pyrosis, des douleurs épigastriques et rétro-sternales, ainsi que des épisodes d'impaction alimentaire. Les aspects endoscopiques comportent des :

- anneaux circulaires donnant un aspect « pseudo-trachéal » ;
- sillons longitudinaux ;
- exsudats blanchâtres ;
- décollements muqueux (œsophagite disséquante au contact des pinces) ;
- sténoses.

Parfois l'aspect de l'œsophage est normal. Le diagnostic est histologique (2 à 4 biopsies de l'œsophage proximal et de l'œsophage distal sont recommandées) et repose sur la présence d'un infiltrat de la muqueuse œsophagienne supérieur à 15 éosinophiles par champ. Les traitements font principalement appel aux inhibiteurs de la pompe à protons, aux corticoïdes locaux, et aux régimes d'exclusion. À l'instar des maladies inflammatoires chroniques intestinales, des formes inflammatoires d'EoE et des formes fibreuses avec sténoses sont décrites. Intuitivement, les formes sténosantes sont considérées comme l'évolution tardive des formes inflammatoires insuffisamment contrôlées, mais la nécessité d'un traitement d'entretien est débattue. L'objet de cette étude de cohorte au long cours est de préciser l'histoire naturelle de l'EoE et ses risques d'évoluer vers la sténose.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte nationale rétrospective néerlandaise, permise par le référencement depuis 1996 de tous les résultats anatomopathologiques dans la base de données histologique PALGA. Tous les cas d'EoE identifiés entre 1996 et 2015 ont été identifiés, puis ceux issus de 15 hôpitaux participant à l'étude et capables de fournir les caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques et de suivi des patients, ont été inclus. Un groupe d'investigateurs ne retenait que les

Pour citer cet article : Treton X. Méfiez-vous de l'œsophagite à éosinophiles ! Treton X. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 943-945. doi : 10.1684/hpg.2018.1687

patients avec des critères histologiques et une symptomatologie d'EoE compatibles avec ce diagnostic. L'âge au début des symptômes d'EoE, s'il était différent de l'âge au diagnostic, était noté pour évaluer le délai d'évolution de l'EoE non diagnostiquée. Les comptes rendus d'endoscopie étaient revus et les critères associés aux aspects de l'EoE étaient notés. Les sténoses ont été classées comme suit : (1) faibles si elles permettaient le passage d'un endoscope standard (diamètre de 8 à 9,5 mm), (2) modérée si franchissable uniquement avec un endoscope pédiatrique (diamètre extérieur 3-7 mm) et (3) sévère si elles étaient infranchissables.

Résultats

2 161 cas de possibles EoE ont été identifiés dans la base histologique néerlandaise PALGA. Après exclusion des cas atypiques, sans suivi suffisant, ou avec des données manquantes, 721 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi les 721 patients inclus, 524 (73 %) étaient des hommes (Ratio H/F = 2,7/1) et 117 (17 %) étaient des enfants (âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de $36,3 \pm 18,4$ ans et aucune différence significative n'a été trouvée entre les hommes et les femmes ($p = 0,226$). Chez les enfants, l'âge moyen au diagnostic était de $10,1 \pm 5,1$ ans. Sur les 647 patients dont les antécédents étaient connus, la majorité ($n = 409$, 63,2 %) souffrait d'atopie, dont des allergies alimentaires et des rhino-conjonctivites chez 39 % et 33 %, respectivement. 24 patients (3,4 %) atteints d'EoE avaient un endobranchyœsophage avec chez deux d'entre eux (0,3 %), un cancer de l'œsophage diagnostiqué dans les cinq ans après le diagnostic d'EoE. Pour seulement 325 comptes rendus histologiques, le degré d'éosinophilie a été spécifié, avec un infiltrat éosinophile moyen de 24 ± 17 par champ. L'éosinophilie sanguine était cherchée 318 patients, et rapportée (nombre de polynucléaires éosinophiles $> 0,5 \times 10^9/L$) chez 96 patients (30 %). Les taux sériques d'IgE, décrits chez 139 patients, étaient élevés (> 100 IE/mL) chez 87 patients (63 %).

La présentation clinique et endoscopique de l'EoE était significativement différente entre les adultes et les enfants. Une dysphagie et des épisodes d'impaction alimentaire ont été principalement observés chez les adultes alors que les enfants se présentent plus souvent avec une régurgitation, des vomissements et douleurs abdominales (tous $p < 0,001$). Concernant l'aspect endoscopique de l'EoE, la prévalence des caractéristiques inflammatoires (œdème, sillons et exsudats blancs, par exemple) était significativement plus élevée chez les enfants (77 % des enfants contre 51 % des adultes,

$p < 0,001$), les anneaux et les sténoses étaient plus fréquemment rapportés (76 % des adultes contre 39 % des enfants, $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée pour les critères histologiques et sérologiques (tous $p > 0,01$).

Une donnée importante est le délai moyen de diagnostic qui a été estimé à $6,6 \pm 7,8$ ans. Ce délai était significativement plus long chez les hommes que chez les femmes ($7,2 \pm 8,2$ ans versus $5,3 \pm 6,6$ ans, $p < 0,001$) et chez les adultes par rapport aux enfants ($7,2 \pm 8,3$ ans versus $3,6 \pm 4,0$ ans, $p < 0,001$).

Pour évaluer l'histoire naturelle de l'EoE, l'association entre formes inflammatoires et formes sténosantes et la période d'évolution « non diagnostiquée » a été étudiée. Dans le groupe de patients présentant un délai diagnostique ≤ 2 ans, 62 % avaient des caractéristiques inflammatoires contre 20 % seulement dans le groupe des patients présentant un délai diagnostique supérieur à 21 ans ($p < 0,001$). Inversement, les patients présentant une EoE fibrosante avaient un délai diagnostique supérieur. En effet, des lésions fibreuses œsophagiennes étaient relevées chez 56 % des patients dont le délai de diagnostic était inférieur à deux ans contre 92 % dont le retard diagnostique était de 21 ans ou plus ($p < 0,001$). Ainsi dans le groupe de patients avec un délai de diagnostic ≤ 2 ans, 19 % avaient des sténoses, alors que dans le groupe de patients avec un délai de diagnostic ≥ 20 ans 52 % avaient des sténoses ($p < 0,001$).

“ Chaque année supplémentaire de retard de diagnostic augmente le risque de survenue de sténose de 9 % ”

Au total 230 patients ont eu un ou plusieurs épisodes d'impaction alimentaire. Le pourcentage de patients avec impaction alimentaire a augmenté progressivement avec le délai du diagnostic, depuis 24 % (délai ≤ 2 ans) à 57 % (délai ≥ 21 ans) ($p < 0,001$). Les épisodes d'impactions étaient plus fréquents chez les patients avec des lésions sténosantes. Cependant, les sténoses ne sont pas la seule cause des impactions alimentaires puisque 124 patients (53 %) ayant eu une impaction alimentaire en étaient dépourvus.

L'analyse multivariée des facteurs de risques de survenue de sténose identifiaient : le sexe masculin (OR 2,69 ; IC à 95 % 1,61-4,50), les antécédents familiaux d'EoE (OR 2,22 ; IC 95 % 1,12-4,41), l'âge au diagnostic (OR 1,02 ; IC 95 % 1,01-1,03) et le retard diagnostique (OR 1,09 ; IC 95 % 1,05-1,13) (tous $p < 0,05$). Le modèle a été ensuite calculé pour un délai diagnostique supérieur à 5 ans, qui était alors associé à un risque de sténose de 3,5 ; IC à 95 % 2,3 à 5,4.

Commentaires

Cette étude est intéressante car elle souligne plusieurs caractéristiques de l'EoE, qui est une entité pathologique de découverte récente. Il s'agit d'une vaste cohorte de plus de 700 patients néerlandais, dont le phénotype au diagnostic est très bien documenté. Puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective qui s'intéresse particulièrement à l'histoire naturelle de l'EoE, les auteurs ont eu l'idée originale de prendre comme critère la durée des symptômes avant l'établissement du diagnostic formel d'EoE, et donc de son traitement. Les auteurs démontrent ainsi, de façon nette, qu'un long délai d'évolution des symptômes avant l'établissement du diagnostic d'EoE, est associé à la présence plus fréquente de sténoses et d'épisodes d'impactions alimentaires. Dans le même ordre d'idée, un diagnostic porté à un âge plus jeune, s'accompagne d'un phénotype des lésions plus inflammatoire que fibrosant. Il s'agit là d'arguments indirects, mais solides, en faveur d'une évolution des lésions d'EoE selon une séquence inflammation-fibrose, bien connue dans de nombreuses maladies dysimmunitaires. L'enseignement pratique de ce travail est de savoir évoquer rapidement ce diagnostic devant des symptômes œsophagiens, car il existe encore un sous-diagnostic de l'EoE. Ce travail rapporte un délai moyen de diagnostic de plus de sept ans (même si les cas ont été colligés à

partir de 1996, soit trois ans seulement après la première description de l'EoE).

“ L'œsophagite à éosinophiles est encore sous diagnostiquée ”

Une limite importante de cette étude est qu'elle n'évalue pas l'influence des traitements sur l'histoire naturelle de l'EoE, ni leur capacité potentielle à prévenir l'apparition des sténoses. Cette question reste un enjeu majeur, et la mise en place d'un traitement, ou d'un régime d'exclusion, d'entretien est encore posée. De plus, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent contrôler certaines formes d'EoE sur le plan clinique, mais également histologique. Cette étude est donc potentiellement biaisée par le fait que certains patients ont pu recevoir des IPP (prescrits par leurs gastroentérologues ou leurs médecins généralistes, ou en auto-médication), avec un possible effet sur l'évolution de leur maladie.

“ N'oublions pas de chercher l'œsophagite à éosinophiles car son évolution n'est pas si inoffensive ”

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■