



HAL
open science

Prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez adulte : étude d'une cohorte bordelaise

Élise Meunier

► **To cite this version:**

Élise Meunier. Prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez adulte : étude d'une cohorte bordelaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02635038

HAL Id: dumas-02635038

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02635038>

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
D.E.S. de GASTRO-ENTEROLOGIE et HEPATHOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Madame Elise MEUNIER

Née le 27 janvier 1992 en Avignon

**Prise en charge de l'Œsophagite à Eosinophiles chez
adulte : Etude d'une cohorte bordelaise**

Sous la direction du Professeur Frank ZERBIB

Membres du jury :

Monsieur le Professeur LAHARIE David	Président
Monsieur le Professeur LAMIREAU Thierry	Assesseur
Monsieur le Professeur BLANC Jean-Frédéric	Assesseur
Monsieur le Professeur ZERBIB Frank	Directeur
Madame le Docteur CHERMAK Faiza	Assesseur

Remerciements,

A mon jury,

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Zerbib.

Je vous remercie de m'avoir guidée à travers cette épreuve. Merci de votre réactivité et de votre disponibilité. A La Réunion on prie beaucoup pour Sainte Rita, la patronne des causes désespérées, ici on a Mr Zerbib ! Vous m'avez appris à être une meilleure clinicienne et à ne pas me décourager devant des situations semblant impossibles ! Merci de m'avoir toujours soutenue, soyez assuré de ma reconnaissance. Et profitez bien de votre disponibilité !

A mon rapporteur, Monsieur le Docteur BORIES.

Erwan, tu es un puits de connaissance. Merci du fond du cœur d'avoir accepté de relire cette thèse. Je suis heureuse d'avoir eu la chance d'être ton interne. J'espère qu'on se recroisera, lors d'un congrès ou sous l'eau !

A mon directeur de jury, Monsieur le Professeur LAHARIE.

Vous aviez raison, rien ne remplace l'expérience clinique et l'apprentissage auprès de maîtres. Merci de transmettre votre passion de la maladie inflammatoire intestinale et votre humanité. Et au syndrome hépato pulmonaire.

A Monsieur le Professeur LAMIREAU.

Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce jury et je vous en remercie. Votre expertise sur cette pathologie est plus que bienvenue. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BLANC.

Je vous remercie chaudement d'avoir accepté de siéger à mon jury. Je vous admire pour votre savoir, votre calme, votre organisation et votre bienveillance. J'ai entièrement confiance en vous.

A Madame le Docteur CHERMAK.

Faiza, merci d'avoir accepté de sortir de ton foie pour venir juger ma thèse. Tu démontres par l'exemple l'importance et la valeur du travail d'équipe. Merci de tes conseils et à bientôt à la Réunion ^^

A Madame le Docteur BELLEANNEE pour nous avoir permis l'accès à la base de données.

A Madame le Docteur ROMAN pour nous avoir aidé dans le choix du questionnaire.

Aux patients, pour avoir pris le temps d'échanger.

A ma famille,

Maman, tu me prouves qu'on a jamais fini de grandir ! Tu es la plus belle de toutes les mamans je t'aime.

Papa, avec toi c'est entraînement intensif toutes les vacances, week-end et jours fériés ! J'en garde un bon schéma moteur (# psychomot'), la débrouillardise, des souvenirs inoubliables (# rissolette) et l'incapacité à me projeter sauf pour optimiser les jours fériés ! Merci

Benoit, le grand frère, le modèle, mon initiateur à bien des plaisirs de la vie et au TR ... !! Un interniste pour qu'au moins un membre de la famille fasse de la vraie médecine (et s'occupe de Mamie Ida) !

Yaya, ma sœur préférée, tu trimbales ton sourire et ta bonne humeur d'un part et d'autre de la France et qui sait bientôt sous des horizons plus ensoleillés. Tu me fais rêver. Christophe, il fallait bien un malade dans cette famille de médecin, merci de me faire réviser les raretés ! Il en faudrait bien plus pour te stopper dans tes plans, tu vois loin, j'adore !

Gab, mon petit frère, qui me comprends et qui me suit au pied levé dans mes plans foireux ! La belle vie s'annonce pour toi, programmateur les pieds dans le sable !

Mamie, plus que les manuels de méditation tu m'ancres dans le présent : la saison des nêfles, le retour des abeilles et dans les certitudes : le fond de l'air (qui est frais) et le gâteau (qui est meilleur que celui de la dernière fois !). A l'aventurière, 1° de la dynastie des camping-car

Aux personnes rencontrées au cours de cet internat,

L'ouverture, chez Dr Becquart ; Alban, la bonne pioche, malgré sa renommée fatigue chronique, toujours fourré dans les bons coups ! A ton grand sens clinique « Oula, c'est pas bon ça ». Cornichon, souviens-toi que je t'ai mainte fois sauvé la vie !!

Au Dr Kwiatec et à l'aqua bike,

2° volet, St Paul ; à Mathilde, mon Auvergnate des îles « j'habite dans les hauts comme ça je peux aller à la mer et manger mon aligot le soir ! », Cédric-MDB <3 # La souris mécanique

Hela, Claire merci pour votre bienveillance, Marie, merci de m'avoir préparé au CHU !

Le débarquement ; Claire, tu t'en es sortie, vole petit oiseau ! Je t'attends à Marseille => Cécile, Bérénice merci pour la bonne humeur.

L'hépat : Clémentine, la plus fine oreille de l'Ouest ! Comme je chérie les souvenirs des staffs hépat ^^

Caroline, Killian, Elise, Mylène, Vaiana, Karine < 3

Sarah, c'est un plaisir de bosser avec toi ! JB, merci de partager ton savoir.

Mr Bernard, parce que partager votre café est tellement revigorant !

IPC, retour aux sources :

Au Chef,

JPR ou comment réduire sa charge mentale ! MERCI, tu es un modèle.

Fabrice C. Christian P. je vais le sauver ce monde de mon PMU =)

Yanis, on sait tous qui fait les rouges, on verra qui fait des sphinctéro !

« on ne peut pas drainer un fois mille personnes mais on peut drainer mille fois une personne, venez à IPC ! changer une prothèse mille fois » Arthur et Julie, à bientôt

La gastro :

Blandine, mon équipière. Tu es un belle personne, tu iras loin, j'ai entière confiance en toi =)

Emma, tu es un modèle d'équilibre, c'est un plaisir de travailler avec toi,

A Florian Poullenot ou la bonne humeur communicative, c'est un don, et ça fait du bien !

Merci pour ton humanité. # tinder-éosinobase

C. Subtil, merci pour ta simplicité.

Victor (on aura pas réussi à se la faire cette session wake), Isabelle (endoscopie <3), Pauline (Prends la cette dispo), Gia Bao, Paul, Margot, Marie, Thomas, Doriane, Gautier, Anne, Tess

A mes amis,

Florence, mon acolyte de toujours, ça été une évidence dès les premiers instants dans ce bar à putes ! Toutes ces aventures ensemble, braver (vaillamment) les tempêtes, dompter des crocodiles, retrouver LA chanson perdue, me créer des souvenirs (#very bad night à Bangkok) et puis tu complèteras, tu es ma mémoire !

Pauline, mon guide. Tu es une merveilleuse personne, à l'écoute et de bons conseils. On en aura passé du temps à discuter ! Je suis fière de t'avoir comme amie.

Sophie, mon Capitaine, la petite pile électrique, rien de te fais peur (ou te le cache bien), rien n'est insurmontable, tout est faisable dans même une journée ! Livre-nous le secret de ton métabolisme ! Clément, le GEO, à tes idées à la con.

Chloé, La Grande Aventurière, toujours dans le suspense, sera là, sera pas là ... Mais dans quel continent est-elle déjà ?! Ma coloc attirée, à Marseille, St Augustin, St Leu, Marseille, St Pierre ?

Pierre, tu CREUSES et ça te réussit ! Merci de te révéler, tu as un cœur en or !

Marylise, tu m'épates ! Vraiment tu es une vraie force de la nature, toujours positive, toujours vivante, toujours pleine de projet ! Promis, l'été prochain je viens au Handpan festival !

Félix, le saltimbanque, égal et fidèle à lui même

Leslie, à cette folie virée en stop, tu es une personne riche ! Ravie que tu/on se soit trouvé =)

Kahaia, ma belle rencontre du 11 rue Villedieu ! Ce p'tit bout de tahitienne qu'on n'a pas intérêt de faire chier !

Mathilde, Pénardo, Kamoin : La team berlinoise ! Au lever de soleil sur Bordeaux, au kebab mangé au non ! Quelle est la prochaine destination ??

PC, c'est un bonheur de te connaître et pas-seulement-parce-que-tu-es-le-pacsé-de-La-Viau. Je crois qu'on avait dit moi-moi, j'ai perdu, de bon cœur !

Dorothee, du rhum, du rhum et du rhum ! De l'afterclass, au Sénégal, à la Réunion les occasions sont toutes bonnes ! Dodo rayonnes, on va enfin être dans la même ville, ça promet !
Manu, à tes multiples projets j'espère qu'on finira par faire un raid à la con ensemble !

Antoine, vive les poulpes, vive la banane. Ravie d'avoir (re)connecté !

Anne Gaelle, Maeva et Manu pour ces beaux souvenirs de la coloc Cot Cot Terre Rouge.
Au trail, à la bonne bouffe, au ski de fond, au poum poum short, à la chanson de la vaisselle.

Manon, droit dans ses bottes, droit au but. A toutes ces séances d'Acro yoga improvisées entre deux cours, aux chutes et au fou rire, à la slack des révisions, au tissu. A la magnifique Nina dans son petit gilet jaune => Antoine, gardez-moi un bout de terrain pour dans 10 ans !

Stéphane, au coup de gueule, au fond, on s'aime.
Mme La marquise, complètement déjantée.

OzOra

Au'trans

A tous ce que j'ai oublié,

Maintenant écoutez la thèse !

Table des matières

1.	Introduction.....	8
1.1	Historique.....	8
1.2	Définition.....	8
1.3	Epidémiologie.....	8
1.4	Physiopathologie.....	9
1.4.1	Susceptibilité génétique	9
1.4.2	Atopie.....	9
1.4.3	Mécanisme allergique	10
1.4.4	Remodelage œsophagien.....	12
1.5	Facteurs environnementaux	14
1.5.1	Dysbiose.....	14
1.5.2	Alimentation	15
1.5.3	Milieu rural	15
1.5.4	<i>Helicobacter pylori</i>	15
1.5.5	Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	16
1.6	Diagnostic	17
1.6.1	Consultation	17
1.6.2	Impaction alimentaire	17
1.6.3	Endoscopie.....	18
1.6.4	Histologie.....	20
1.6.5	Le transit gastro-duodéal.....	21
1.6.6	Impédance planimétrie.....	21
1.6.7	Diagnostic différentiel.....	22
1.7	Histoire naturelle, une évolution vers la fibrose	22
1.8	Traitement.....	23
1.8.1	Le régime alimentaire	23
1.8.2	Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	24
1.8.3	Les corticoïdes locaux.....	24
1.8.4	Dilatation œsophagienne.....	25
1.8.5	Perforations	26

II. Patients et Méthodes	27
2.1 Objectifs de l'étude	27
2.2 Patients et Méthodes	27
2.3 Recueil de données	27
2.4 Saisie et analyse des données.....	29
III. Résultats.....	30
3.1 Caractéristiques démographiques	30
3.2 Traitements antérieurs au diagnostic.....	31
3.1 Délai diagnostique	31
3.2 Caractéristiques au diagnostic.....	32
3.2.1 Cliniques	32
3.2.2 Endoscopiques	32
3.3 Suivi.....	34
3.4 Biopsies.....	34
3.1 Stratégie thérapeutique.....	35
3.2 Traitement.....	35
3.3 Rémission histologique	36
3.4 Dilatation endoscopique.....	37
3.5 Complications	37
3.6 Symptômes.....	38
3.7 Adhérence au traitement	39
3.8 Différence entre les patients symptomatiques	40
IV. Discussion	41
4.1 Objectif thérapeutique.....	41
4.2 Symptômes.....	41
4.3 Endoscopie.....	42
4.4 Délai au diagnostic.....	42
4.5 Impaction alimentaire	43
4.6 Forces de l'étude.....	43
4.7 Limites de l'étude	43
4.8 Perspectives	44
V. Conclusion	44
VI. Bibliographie	45
VII. Annexes	53

I. Introduction

1.1 Historique

En mai 1982, le cas d'un homme de 25 ans, dysphagique, présentant une infiltration histologique œsophagienne en éosinophiles traité par une corticothérapie et une éviction alimentaire est publié. Dans les années 1990, le concept d'œsophagite à éosinophile (EoE) apparaît comme une identité clinico- histologique. (1)

1.2 Définition

La définition adoptée par la dernière conférence européenne de consensus en 2017 est celle d'une inflammation chronique de l'œsophage localement immuno-médiée caractérisée cliniquement par des symptômes œsophagiens et histologiquement par une inflammation à prédominance éosinophilique, après exclusion des autres étiologies locales ou systémiques. (2)

1.3 Epidémiologie

L'incidence de l'EoE est estimée à 7,0/100 000 personnes/an en 2017 dans les populations adultes des pays développés (Amérique du Nord, Europe, Australie).

La prévalence est estimée à 43,4/100 000 (95% CI, 22,5–71,2). L'incidence ne cesse d'augmenter avec un facteur allant de 6 à 100 selon les études publiées entre les années 1990 et aujourd'hui, notamment depuis les années 2000. (3)

Cette augmentation est en partie liée à l'amélioration des pratiques cliniques consécutive à une meilleure connaissance de cette pathologie. La définition de l'EoE a évolué sur ces trente dernières années avec un élargissement des critères diagnostiques. Le seuil d'infiltration nécessaire au diagnostic est actuellement de 15 Eo/champ contre 25 ou 35 auparavant. Nous ne retenons plus les lésions endoscopiques comme nécessaires et l'éventail des symptômes retenus est plus large. Cependant l'augmentation de l'incidence est bien réelle.

Deux gastro-entérologues suisses, sensibilisés dès 1989 à cette pathologie ont recueilli de façon prospective tous les nouveaux cas d'EoE pendant 20 ans, dans le bassin de population de Olten, qui compte 90 000 habitants. Ils ont constaté une augmentation de l'incidence à partir de 2004 passant de 0,7 à 7,4/100 000 habitants/an. (4)

Les pratiques endoscopiques ont également changé avec une augmentation du nombre de biopsies réalisées. Cependant une étude épidémiologique réalisée au Danemark entre 1997 et 2012 constate une augmentation d'incidence des EoE d'un facteur 19,5, passant de 0,13/100 000 à

2,6/100 000 habitants alors que le nombre de biopsies a seulement doublé (91,1/100 000 à 175,3/100 000). (5)

1.4 Physiopathologie

L'EoE est classée comme une maladie atopique et dysimmunitaire. Elle fait intervenir une susceptibilité génétique, une altération de la barrière épithéliale et des facteurs environnementaux. C'est une inflammation locale, véhiculée par les éosinophiles et médiée par les lymphocytes de type 2 (TH-2) avec une évolution vers un remodelage et une fibrose des tissus.

1.4.1 Susceptibilité génétique

Toutes les études rapportent une nette prédominance masculine de cette affection avec un rapport de 3 pour 1. La prévalence chez les apparentés de premier degré est de 2,4% chez les hommes et de 1,8% chez les femmes pour une prévalence en population générale inférieure à 50/100 000.

Trois gènes sont identifiés comme altérés dans l'EoE, ils codent pour la TSLP (Thymic Stromal Lympho Poietin) (6), l'eotaxin-3 (7) et la calpain (8). La TSLP (Thymic Stromal Lympho-Poietin) semble jouer un rôle central pour induire la réaction immunologique TH-2 médiée. Les souris défaillantes en TSLP sont protégées des impactions alimentaires, au contraire l'activation de ce gène augmente l'expression de EoE. (9) C'est une cytokine sécrétée par les cellules épithéliales en réponse au contact avec un allergène. Elle est retrouvée dans d'autres pathologies allergiques.

Les études génétiques suggèrent que l'EoE et les pathologies du spectre allergiques partagent un bagage génétique commun. Il est montré que les gènes impliqués ont une action non seulement cumulative mais synergique sur le risque de développer une maladie atopique. (10) Il semble aussi exister un lien avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Une association bidirectionnelle entre MICI et EoE a été mise en évidence sur une large cohorte prospective aux USA. (11) Par ailleurs, les apparentés au premier degré des EoE ont une probabilité plus forte que la population générale de développer une (MICI). (12)

1.4.2 Atopie

L'atopie est une prédisposition génétique au développement cumulé d'allergies courantes elles-mêmes dites atopiques. L'EoE est associée au terrain atopique avec 57 à 70% de la population atteinte de rhinite allergique, 27 à 60% d'asthme, 6 à 46% de dermatite atopique et 24 à 68% d'allergie alimentaire (AA) IgE médiée. (13)

L'étude de grandes cohortes a permis d'identifier le lait, les œufs, le soja et le blé comme les allergènes les plus souvent en cause dans EoE. L'éviction alimentaire de ces aliments « gâchettes » peuvent faire disparaître symptômes et infiltration histologique en éosinophiles. (14)

Les liens entre les allergènes aériens et l'activité des EoE sont controversés. L'exposition aux allergènes aériens chez des souris induit des infiltrations *EoE-like*. Chez des patients atteints de EoE, des allergies croisées avec des allergènes aériens notamment les pollens et les acariens ont été mises en évidence. (15) Certaines études ont pointé une augmentation des impactions alimentaire (IA) du diagnostic et de l'infiltration histologique au printemps. Cependant cette association n'était pas significative dans une méta-analyse de 2015. (16)

L'histoire naturelle des manifestations allergiques durant l'enfance, appelée la « marche atopique » a été étudiée dans une étude prospective chez 139 enfants. Les auteurs y ont étudié la place de l'EoE. Elle montre un pic diagnostique à 0,3 ans pour la dermatite atopique, à 1 et 1,1 an pour les AA IgE médiées et l'asthme et enfin 2,1 ans pour la rhinite allergique. L'âge moyen de diagnostic de l'EoE était de 2,6 ans.

La présence de ces manifestations allergiques est indépendamment et de façon cumulative associée au diagnostic d'EoE. La plus forte association est trouvée pour AA IgE médiée avec un « hasard ratio » de 9,1 c'est à dire 9 fois plus de risque de développer une EoE si l'on est atteint d'AA IgE médiée que la population générale. (17)

1.4.3 Mécanisme allergique

L'immunité innée et adaptative implique la génération de réponses distinctes du système immunitaire : la lutte contre les pathogènes intracellulaires se fait via les macrophages et lymphocytes CD8+ (TH-1) et la défense parasitaire via la production IgE spécifique d'une inflammation à éosinophiles et d'une réponse TH-2. Les lymphocytes TH-1 inhibent la différenciation des lymphocytes TH-2 et inversement.

Les réactions d'hypersensibilité appelées vulgairement *allergiques* sont classées en 4 sous types. La réaction hypersensibilité de type I se compose de deux phases, une phase aigüe, immédiate dite IgE médiée et une phase tardive dite TH-2 médiée.

Un allergène est reconnu par les cellules présentatrices antigènes, présentes dans les sous muqueuses des tissus à l'interface avec l'environnement extérieur comme celles du tube digestif. Ces antigènes vont être présentés aux lymphocytes T (LT) dans les ganglions où ils sont reconnus dans l'allergie, à tort, comme pathogènes, transformant ainsi les LT naïfs en lymphocytes TH-2 notamment sous l'influence de l'interleukine-4 (IL-4).

Cette réponse TH-2 va activer la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes capables de produire des IgE spécifiques anti-allergènes. Ces IgE spécifiques se fixent sur les mastocytes et lors d'un second contact avec l'allergène, ces derniers dégranulent c'est à dire relarguent de l'histamine et du TGF-Bêta entraînant une vasodilatation et un œdème. C'est la réaction IgE-médiée ou immédiate, celle en jeu dans les crises anaphylactiques. Une seconde phase dite retardée, médiée par l'IL-4, IL-5 et IL-10 attire des éosinophiles, mastocytes, lymphocytes TH-2 créant un environnement inflammatoire.

Chez les sujets non atopiques il existe une tolérance immunitaire, n'enclenchant pas cette boucle allergique, au niveau des LT et LB.

Les mécanismes qui sous-tendent les EoE ne sont pas encore complètement élucidés. *Capucilli* a proposé en 2019 un modèle simplifié permettant d'appréhender la physiopathologie et la place de l'EoE dans l'atopie. C'est la dysfonction de la barrière épithéliale au niveau local qui permet la pénétration d'un allergène et son contact avec le système immunitaire. Il existe deux *check points* (système lymphocytaire B et T) où il peut y avoir une activation spécifique anti-antigène ou une tolérance immunitaire. Les personnes ayant une susceptibilité génétique vont avoir une réponse immunitaire inappropriée. Lorsque les deux systèmes sont activés, une allergie Ig-E médiée comme l'AA ou la rhinite allergique se développe. La présence d'une tolérance B et d'une activation T via la voie TH-2 mène à l'EoE : recrutement des éosinophiles, inflammation locale puis remodelage des tissus.

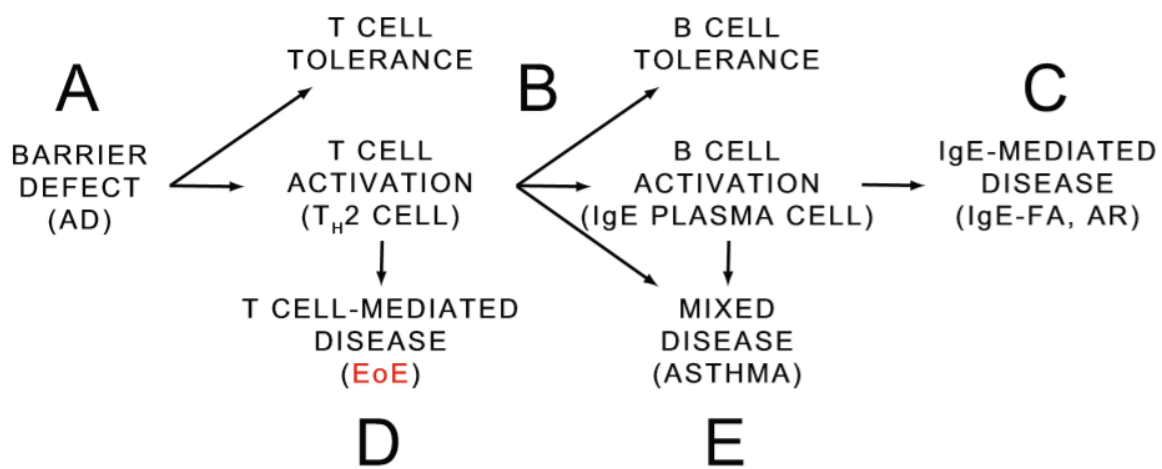


Figure 1. Modèle simplifié montrant la place de EoE parmi les autres manifestations allergiques. AD : Atopic Dermatis ; AR : Allergic Rhinitis (13)

Nous trouvons dans l'EoE des médiateurs et éléments cellulaires d'une réaction dite de type TH-2. (18) Des cas ont été rapportés de développement d'une AA IgE médiée après l'éviction d'un allergène alimentaire dans le traitement de EoE avec parfois de vrais chocs anaphylactiques lors de la réintroduction. (19) Au contraire le diagnostic d'EoE est de 2,7% dans la population de patients présentant une allergie alimentaire IgE-médiée traitée par immunothérapie orale selon une méta analyse de 2014. (20)

1.4.4 Remodelage œsophagien

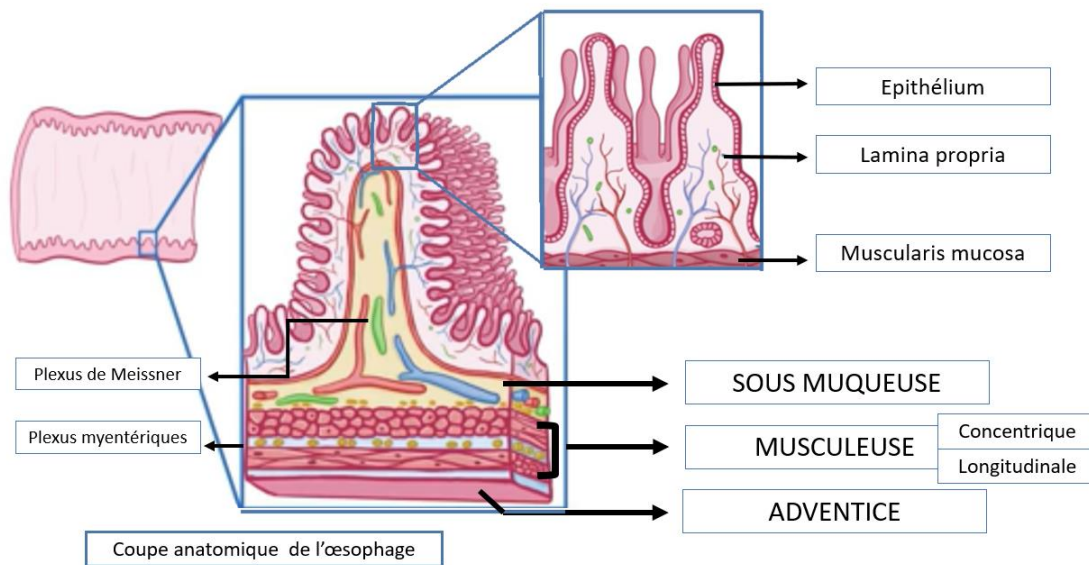


Figure 2. Représentation schématique de l'anatomie œsophagienne.

Nous pouvons constater que la paroi œsophagienne est modifiée. Cela se manifeste par une augmentation globale de l'épaisseur de la paroi mesurée en écho-endoscopie : $4,16 \pm 1,20$ mm dans l'EoE vs. $2,18 \pm 0,35$ mm pour un œsophage sain. (21) Histologiquement il existe une hyperplasie de la lame basale ($> 25\%$), une fibrose de la *lamina propria*, un épaississement de la *muscularis propria*, une augmentation de la vascularisation et une augmentation de la perméabilité via une dilatation des espaces inter-cellulaires. (22)(23)

Dans un œsophage pathologique, on trouve une accumulation de cytokines et de cellules en quantité anormalement élevée : IL-5, IL-13, anti TNF- α , TGF- β , VEGF, LT et mastocytes.(24)

L'IL-5 est essentielle à la prolifération et la différenciation des éosinophiles. (25) Une surexpression de l'interleukine-5 induit une EoE chez la souris alors que son inactivation diminue le dépôt de collagène, l'expression de la fibronectine, l'hyperplasie de la couche basale et la formation sténose.

L'IL-13 joue un rôle central. Sa surexpression chez la souris est associée à la formation de sténoses. Celles-ci sont non réversibles lorsque le taux d'IL-13 revient à l'état basal. (25)

IL-13 participe aussi à l'altération de la barrière intestinale via la perte d'expression de molécules d'adhésion comme la desmoglein-1 (26) ou de protéines associées aux fonctions de barrières (fillaggrin et zonulin1). (27)(26) L'IL-13 stimule la sécrétion de l'IL-5 ainsi que la sécrétion par les cellules épithéliales œsophagiennes de l'eotaxine-3 qui comme l'IL-5, attire et active des éosinophiles. (28)

Le TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor bêta 1*) est impliqué dans le remodelage des bronches dans l'asthme. Il augmente la formation de matrice extra cellulaire dans l'EoE. (29)(30)

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth factor*) augmente la vascularisation locale, jouant probablement un rôle dans l'accumulation des cellules inflammatoires. (31)

Plus qu'une inflammation locale de la muqueuse et de la sous-muqueuse, il semble que l'EoE atteigne les couches musculaires et le plexus nerveux. Les éosinophiles sont capables de sécréter des substances actives sur le muscle avec un effet soit contractant soit relaxant. Indépendamment de la présence d'éosinophiles, la surexpression de l'IL-5 entraîne une augmentation de force de contraction de l'œsophage. Les mastocytes infiltrent les couches profondes musculaires lisses, sécrètent du TFG- β et augmentent la contractibilité in vitro des cellules musculaires. (32) Sur un modèle murin *mastocytes-off* on observe une diminution de l'hypertrophie du muscle lisse.

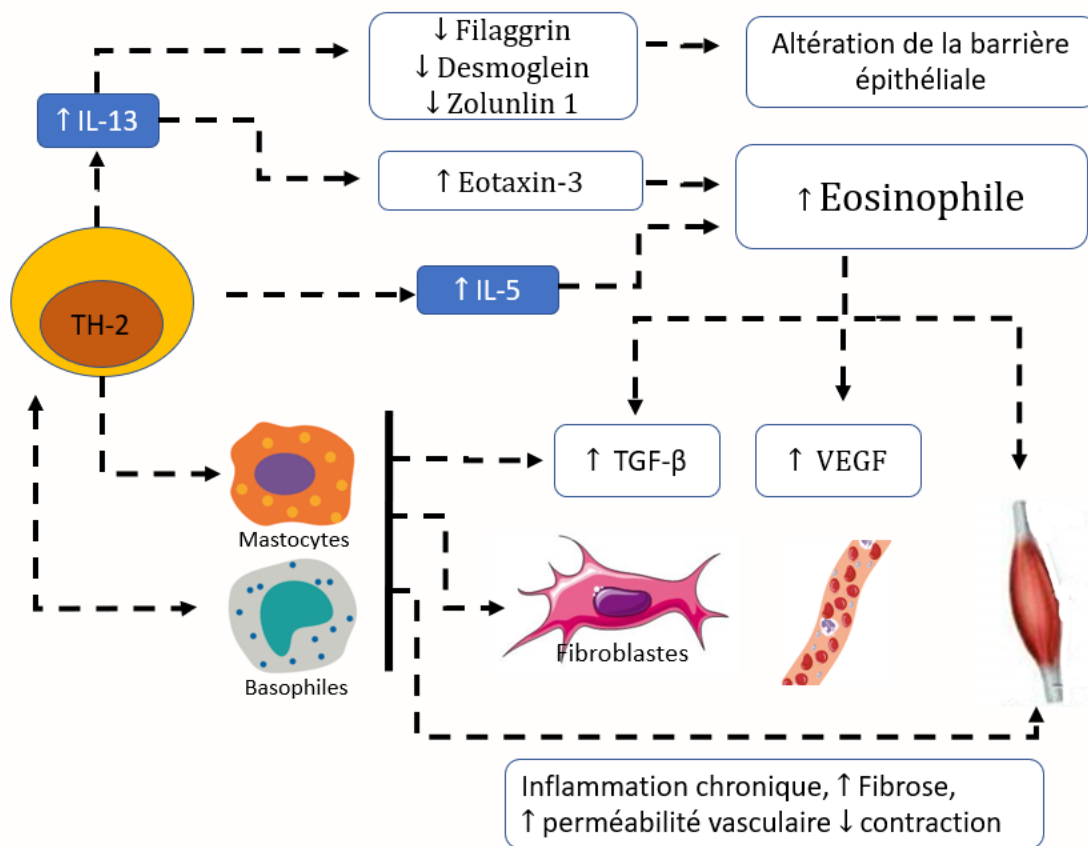


Figure 3 : Voies de signalisations impliquées dans l'œsophagite à éosinophile.

1.5 Facteurs environnementaux

Comme dans d'autres pathologies en forte augmentation depuis les années 2000, notamment le cancer du pancréas (augmentation d'incidence 4000 à 14 000/100 000 habitants/an entre 2000 et 2017) (33) ou la maladie de Crohn (augmentation de l'incidence de 5,7 à 7,6/100 000/ans de 1990 à 2008) (34) le rôle des facteurs environnementaux est suspecté sans que cela ne soit démontré formellement.

En effet, il s'est opéré un changement du mode de vie dans les pays occidentaux depuis les années 1980. L'augmentation d'incidence de ces pathologies apparaît dans les années 2000, soit après 20 ans d'exposition. Cet argument temporel est fort. Cependant dans l'EoE comme dans d'autres pathologies « modernes » les facteurs environnementaux sont très difficiles à mettre en évidence et à ce jour nous n'avons aucune certitude sur le rôle et l'impact de ces facteurs. Néanmoins voici quelques pistes explorées :

1.5.1 Dysbiose

La surface des muqueuses chez les mammifères est colonisée par de grande quantité de microorganismes c'est à dire du matériel génétique de virus, bactéries, champignons et protozoaires avec lesquels nous vivons en symbiose. Une dysbiose est une perturbation de cet équilibre menant à un état pathologique.

La théorie hygiénique avance qu'un manque de stimulation du système immunitaire lors des premières années de vie avec une moindre confrontation aux bactéries, virus et parasites de l'environnement altère le microbiote et crée une signature épigénétique en favorisant une réponse immunitaire TH2-médiée.

Jensen et al. ont montré que la naissance par césarienne augmente de 77 % le risque d'EoE (aOR 1,77 ; 95% CI 1,01 – 3,09) et qu'un accouchement prématuré double ce risque (aOR 2,18 ; 95% CI 1,06 – 4,48). Le plus grand facteur de risque retrouvé est l'exposition aux antibiotiques ; que ce soit *in utero* (aOR 3,18 ; 95% CI 1,27 – 7,98) ou pendant la première année de vie (aOR 2,30; 95% CI 1,21 - 4.38). (35) Il a par ailleurs été montré que les antibiotiques et un accouchement par césarienne altèrent la colonisation de l'intestin. (36)

Le mode d'allaitement n'a pas été mis en évidence comme influençant EoE. Au contraire, avoir un animal domestique (chat ou chien) est un facteur protecteur (aOR 0,58 ; 95% CI 0,34 – 0,97), renforçant la théorie hygiénique. (37)

Récemment il a été mis en évidence chez les enfants porteurs d'EoE, un changement de population bactérienne avec plus d'*Haemophilus*, notamment en cas de maladie active (38)(39), de *Neisseria* et de *Corynebacterium* et moins de *Streptococcus* et *Atopobium*. (40)

Les modèles animaux ont permis de montrer que le microbiote aide à contrôler la réponse allergique. (41)-(42)

1.5.2 Alimentation

Le changement des habitudes alimentaires avec une alimentation plus riche en protéines animales, en graisses et en sucres rapides est suspecté. Le changement de production et de conservation des aliments est aussi suspecté. Ces associations sont multifactorielles et extrêmement difficiles à démontrer. La théorie est celle d'une agression de la barrière intestinale avec une moins bonne perméabilité de celle-ci.

1.5.3 Milieu rural

Dans une étude cas témoin réalisée sur l'ensemble du territoire américain, *Jensen et al.* ont montré une forte association inverse entre la densité de population et le développement de l'EoE : les personnes vivant dans des zones rurales à faible densité de population étaient plus susceptibles d'avoir la maladie. Cette association est forte résistante aux ajustements et avec un effet dose dépendant allant jusqu'à 1,4 fois plus de risque dans les zones de moins de 251 personnes au *mile* carré. (43)

Cette conclusion est contre intuitive se démarquant de ce que nous savons sur les pathologies atopiques et leur association avec un mode de vie citadin. Les auteurs font l'hypothèse d'un lien avec les particules dites lourdes, les pesticides ou une exposition plus large aux pollens particulièrement associée à EoE. Cette association n'est cependant pas retrouvée dans d'autres études et reste à confirmer.

1.5.4 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (HP) infecte la moitié de la population mondiale. Sa colonisation gastrique entraîne une inflammation chronique pourvoyeuse de cancer. Son implication dans l'EoE est encore débattue.

HP a largement été éradiqué dans les pays occidentaux depuis les années 90. On observe sur cette même période une augmentation des EoE ce qui en fait un argument temporel. Le rôle protecteur d'une infection chronique à HP contre le développement de l'asthme a été montrée sur un modèle murin. (44) L'hypothèse est une orientation de la réponse lymphocytaires TH-1 – TH-17 plutôt qu'une réponse allergique TH-2. Nous ne disposons pas d'étude équivalente pour l'EoE.

Une méta analyse de 2019 sur 377 000 patients montre HP comme un facteur protecteur avec une réduction de 37% du risque de développer EoE si l'on est exposé à cette bactérie. (OR, 0,63; 95% CI, 0,51 – 0,78), cependant l'étude est très hétérogène ($I^2 = 50,6\%$). (45)

1.5.5 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP jouent-ils un rôle dans l'induction des EoE ? Le premier argument est temporel avec une large distribution dans les années 1990 coïncidant avec l'émergence des EoE. (46)

L'utilisation d'IPP dans l'enfance a aussi été montrée comme fortement corrélée à EoE (aOR 7,41; 95% CI 4,00 – 13,74). (37) C'est un signal inquiétant, sachant qu'entre 2002 et 2009, la prescription d'IPP chez les enfants de moins de 1 ans a été multipliée par 11. (47)

Sur modèle murin, la consommation d'un IPP pendant la grossesse est associée à la création d'un environnement TH-2 médié pour le souriceau. (48)

Une hypothèse physiopathologique est avancée :

Nous savons que les protéases gastriques sont actives de façon optimale à un pH entre 1,8 et 3,2, dégradant ainsi la majorité des allergènes alimentaire de la cavité gastrique. Lorsque le pH est supérieur à 4,5, celles-ci perdent significativement en activité. (49) La protéine de caviar, par exemple, est rapidement dégradé à pH 2 alors qu'elle persiste à pH 5. Les souris traitées par IPP développent des IgE spécifiques anti-caviar, une réponse TH-2 médiée et une infiltration gastrique en éosinophiles. Une étude réalisée sur 153 patients traités par IPP pendant 3 mois avec contact avec un allergène de noisette (digéré pH < 3) montre une apparition d'IgE spécifiques chez 5/153, des tests cutanés positifs sur 4/153 et une allergie clinique chez 2/153. (50) L'ingestion d'antigène de poisson pré-digéré à pH 2 chez un sujet non allergique, produit significativement moins histamine que lors de l'ingestion d'antigène de poisson digéré à pH 3 ou non digéré. (51)

L'hypothèse est donc une celle d'une sensibilisation à la suite du contact prolongé d'allergène alimentaire non digéré dans la cavité gastrique.

De plus, les IPP peuvent permettre à des microorganismes de survivre dans la cavité gastrique et d'atteindre l'intestin grêle. Ils modifient donc le microbiome intestinal, modulant peut-être la réponse inflammatoire sur un versant allergique. (52)

Les IPP sont aussi bien connus comme traitement de première ligne des EoE. Alors comment concilier ces deux théories ?

En premier lieu, les IPP aident à conserver l'étanchéité de barrière épithéliale œsophagienne. Nous savons que l'œsophage de lapin exposé à de l'acide et pepsine gastrique devient perméable, laissant passer des molécules de 20 kD alors qu'une muqueuse normale est non perméable au-dessus de 4 kD. (53) En protégeant la muqueuse œsophagienne des agressions acides, les IPP évitent la pénétration des allergènes alimentaires (pesant entre 3 kD et 90 kD) dans la muqueuse et leur contact avec le système immunitaire. De plus il a été montré que les IPP jouent un rôle anti inflammatoire direct en bloquant la stimulation de la sécrétion de la chémotoxine eotaxin 3 via les interleukines IL-13 et IL-4. (54)

Donc les IPP semblent avoir un double rôle ; ils jouent un rôle dans la mise en place de la réaction inflammatoire en favorisant le contact entre les allergènes et le système immunitaire, mais, lorsque celle-ci est installée, les IPP protègent l'épithélium œsophagien de l'acidité gastrique et inhibent le recrutement des éosinophiles.

1.6 Diagnostic

1.6.1 Consultation

En général, le diagnostic est porté en consultation devant un tableau de symptômes tels que la dysphagie, c'est à dire la difficulté plus ou moins douloureuse à faire descendre des aliments dans l'estomac, la survenue de blocages dans l'œsophage de résolution spontanément et rapidement favorable. Les symptômes de reflux gastro-œsophagien ou de pyrosis et les douleurs abdominales peuvent aussi être rencontrés. Dans la littérature, on ne note pas de perte de poids, malgré la dysphagie. (55) Il est intéressant de noter que l'œsophage sain ne contient pas d'éosinophiles, contrairement à tous les autres segments du tractus gastro-intestinal. Pourtant on trouve sur une population de volontaires asymptomatiques en Suède et à Shanghai une infiltration significative en éosinophiles respectivement de 0,7% et de 0,4%. (52)(56) Chez les patients réalisant une gastroscopie quelle que soit l'indication, la prévalence est estimée entre 2,4 et 6,6%. Pour des patients consultant pour une dysphagie, la prévalence augmente entre 12 et 23% (57)(58), à 4% pour le reflux réfractaire (après 2 mois de traitement par IPP) et à 6% pour des douleurs thoraciques non cardiaques. (59)

1.6.2 Impaction alimentaire

Le diagnostic peut être porté à la suite d'une impaction alimentaire c'est à dire à l'obstruction de la lumière œsophagienne empêchant tout passage notamment de sa propre salive, difficilement réductible.

Aux USA, alors qu'on comptait 3,8 impactions pour 100 000 personnes/an entre 1975 et 1979, il en existe 18,9/100 000 par an entre 2005 et 2011. On estime que ¼ des impactions alimentaires se présentant aux urgences ne nécessitent pas de geste endoscopique (60)(61) ; certaines sont prises en charge par les ORL. Ces patients ne rentrent pas ou peu dans un circuit de suivi médical. Dans un service d'accueil des urgences du Minnesota, sur une période de 35 ans, les patients consultaient environ 1,3 fois pour une impaction alimentaire avant le diagnostic. Ces données pointent l'insuffisance de diagnostic lors du premier épisode. (61) Le diagnostic EoE parmi ces IA augmente. Entre 1975 et 2011, on comptait 10,9% d'EoE (61), 13% en 2012-2014 et 18,7% en 2016-2018. Chez les suédois, la proportion d'EoE atteint les 50%. (60) En s'intéressant à la population des moins de 40 ans, la proportion augmente à 80%. (62) Cette augmentation est probablement secondaire à un meilleur protocole de biopsies.

En effet, les pratiques internationales se sont améliorées avec une augmentation du nombre de biopsies œsophagiennes réalisées. Au Minnesota, entre 1975 et 2011 le taux de biopsies réalisées lors de l'IA est passé de 19,5% à 33,3%. (61) A Stockholm entre 2011 et 2016, du matériel histologique étaient obtenu chez 78% des patients. (60) En Australie, entre 2016 et 2018 une histologie était obtenue chez 45% des patients ayant eu une IA, immédiatement ou dans les 3 mois. (62)

1.6.3 Endoscopie

Cette clinique évocatrice indique la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec réalisation de biopsies œsophagiennes.

Cinq grands types d'anomalies peuvent être retrouvées macroscopiquement dans l'EoE : les anneaux œsophagiens ou aspect *pseudo trachéal*, les exsudats, les plaques ou dépôt blanchâtres, les sillons longitudinaux, l'œdème repéré par la disparition de la vascularisation muqueuse et les sténoses. La présence d'anomalies n'est pas systématique et leur absence ne doit pas faire éliminer le diagnostic.

Une méta-analyse de 2012 par *Kim et al.* rapporte une muqueuse macroscopiquement normale dans 17% des endoscopies dans les études rétrospectives mais de 7% pour les études prospectives ($p < 0,05$). Elle fait état de sillons longitudinaux dans 48%, des exsudats dans 27%, un aspect pseudo trachéal dans 44%, un rétrécissement de la lumière œsophagienne dans 30%. (63)

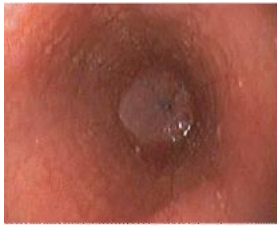
Le score de EREFS (*Endoscopic REFerence System*) propose de coter de 1 à 3 les cinq lésions majeures (*Edema, Rings, Exudates, Furrows, Strictures* pour œdème, anneaux, exsudats, stries longitudinales et sténoses). Ce score proposé par *Hirano et al* en 2013 permet une aux gastro-entérologues de s'appuyer sur une nomenclature commune et de grader la sévérité de l'atteinte endoscopique. Ce score présente une bonne reproductibilité inter et intra opérateur. (64)

Rapidement, les lésions endoscopiques ont été classées en deux sous types : On parle de phénotype inflammatoire en présence de sillons longitudinaux, d'exsudats ou de dépôts blanchâtres, d'ulcère ou de fragilité de la muqueuse. On parle de phénotype fibro-sténosant en présence d'un aspect pseudo trachéal, d'anneaux concentriques, d'un rétrécissement de la lumière œsophagienne (sténose, franchissable ou non, anneau de Schatzki). Si l'endoscopie comporte ces deux catégories de lésions, on parle de phénotype mixte.

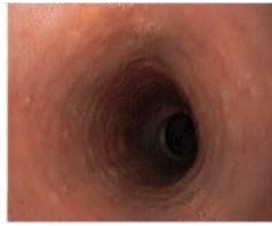
Ces sous types ont pour vocation de créer des groupes plus homogènes et ainsi mieux prédire l'évolution et la réponse au traitement. En effet, le sous score inflammatoire (œdème, exsudat, strie longitudinale) est corrélé à l'infiltration histologique, dépiste les EoE (AUC = 0,93) et prédit la réponse au traitement. (65) La sévérité des anneaux est corrélée au risque de faire une IA dans l'année. (66)

Fixed rings

Grade 0



Grade 1



Grade 2



Grade 3



Exudates

Grade 0



Grade 1

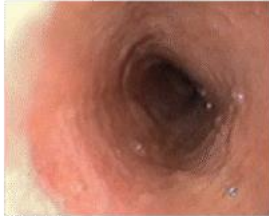


Grade 2



Furrows

Grade 0



Grade 1



Edema

Grade 0



Grade 1



Stricture

Grade 0

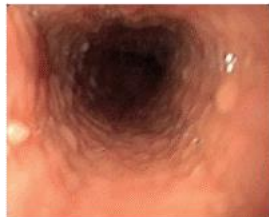


Grade 1



Crepe paper esophagus

Grade 0



Grade 1



Major features

- ▶ **Fixed rings**
 - Grade 0: none
 - Grade 1: mild
 - Grade 2: moderate
 - Grade 3: severe
- ▶ **Exudates**
 - Grade 0: none
 - Grade 1: mild
 - Grade 2: severe
- ▶ **Furrows**
 - Grade 0: absent
 - Grade 1: present

- ▶ **Edema**
 - Grade 0: absent
 - Grade 1: loss of clarity or absence of vascular markings
- ▶ **Stricture**
 - Grade 0: absent
 - Grade 1: present

Minor features

- ▶ **Crepe paper esophagus**
 - Grade 0: absent
 - Grade 1: present

(67)

1.6.4 Histologie

Si ces biopsies révèlent une infiltration en éosinophiles supérieure à 15 Eo/champ au fort grossissement, le diagnostic est fortement suspecté.

Nielsen et al. ont montré que la probabilité de trouver une infiltration en éosinophiles, si elle existe, augmente avec le nombre de biopsies. Ainsi en réalisant une seule biopsie la probabilité est de 63%, elle est de 98% pour 4 biopsies et on est statistiquement sûr de faire un diagnostic positif au-delà de 6 biopsies. (68) La rentabilité de ces biopsies est meilleure au niveau du tiers inférieur de l'œsophage ainsi que sur les lésions inflammatoires type micro-abcès ou sillon. (68)(69) La conférence de consensus européenne de 2017 préconise donc la réalisation d'au moins 6 biopsies, réalisées dans différentes parties de l'œsophage, préférentiellement sur les zones avec des anomalies macroscopiques. (2)

La lecture des biopsies par l'anatomopathologiste peut aussi être source d'erreur : une étude montre que lors de la relecture de biopsies négatives avec un compte de 1 à 14 éosinophiles/champ, 22% étaient finalement considérées positives. (70)

Il y a une mauvaise corrélation dans la littérature entre rémission histologique et rémission clinique comme le montre une étude prospective sur 260 patients avec 62,1% de chance de trouver une rémission histologique (définie comme < 5 Eo/champ) si le patient présente une rémission clinique. (71)

Dans une publication étudiant l'efficacité au long cours du traitement par corticoïdes, on remarquait une diminution de l'épaisseur globale de la paroi œsophagienne mais principalement au niveau de muqueuse. Dans le même temps, la fibrose augmentait. (21)

Une équipe d'anatomopathologie de l'Ohio a montré que hormis l'infiltration en éosinophiles, la pathologie s'accompagne entre autres d'une hyperplasie de la lame basale, d'une dilatation des espaces intercellulaires, d'un épaississement de la lamina propria. Ces paramètres ont montré une différence significative entre les EoE traités ou non. Ils proposent un nouveau score histologique qui, en incluant plusieurs paramètres, permet de mieux discriminer les EoE traités ou non et de diminuer les faux négatifs, notamment lorsque l'infiltration en EoE sur la biopsie est faible. (72)

Sur les biopsies standards la présence de la lame basale permettant d'évaluer la sous-muqueuse n'est présente que dans 37 à 50% des cas. (72)-(21). Une nouvelle pince dite *Static Jaw*, à ouverture asymétrique permet des prélèvements plus profonds, avec biopsie de la sous-muqueuse dans 90% des cas. (73)

L'apport de cette nouvelle pince a été étudiée en prospectif dans une cohorte de 200 patients. Les auteurs retrouvaient une mauvaise corrélation entre infiltration muqueuse et sous-muqueuse (ρ 0,33). L'infiltration prédominait dans 2/3 des cas dans l'épithélium et dans 1/3 des cas dans la sous-muqueuse. Chez les patients atteignant la rémission histologique, c'est à dire

moins de 15 éosinophiles dans la muqueuse, 40% conservaient une infiltration > 15 eo/champ dans la sous muqueuse. Ces patients avaient tendance à avoir plus d'anneaux, plus de fibrose et plus de symptômes.

1.6.5 Le transit gastro-duodéal

Le rétrécissement œsophagien est difficile à évaluer notamment s'il est diffus. Le diamètre d'un endoscope standard fait 10 mm ce qui permet en pratique de repérer aisément les sténoses ≤ 10 mm. Cependant pour un diamètre ≤ 21 mm la sensibilité de l'endoscopie est de 14,7%, et de 25% pour un diamètre ≤ 15 mm. (74)

Le TOGD est un moyen non invasif, simple, accessible et reproductible (75) d'évaluer cette variable avec une différence de diamètre significative entre les patients atteints d'EoE ou non. (76)

L'évaluation de ce rétrécissement est cliniquement pertinente, poussant le praticien à adopter un traitement et un suivi plus intensif. Il semble que chez les patients présentant un diamètre ≤ 10 voire 15 mm, une rémission histologique ne suffit pas à obtenir une rémission clinique. (75)

1.6.6 Impédance planimétrie

Pour mesurer le rétrécissement œsophagien, une autre méthode basée sur la mesure de l'élasticité œsophagienne a été mise au point. Cette procédure nommée endoFLIP (*Functional Luminal Imaging Probe System*) prend environ 15 minutes à réaliser et est utilisée au cours de l'endoscopie. Elle permet de détecter les rétrécissements œsophagiens et d'obtenir une cartographie des sténoses. On déduit l'élasticité de la paroi œsophagienne à partir de mesure de pression en mmHg obtenue à l'aide d'électrodes placées dans un ballon gonflé à l'eau salée. Il utilise l'impédancemétrie planimétrie technologie (système avec 8 ou 16 électrodes, ballon de 40 ml de contenance).

L'élasticité œsophagienne est significativement réduite chez les EoE par rapport aux œsophages des sujet sains. (77) La diminution de l'élasticité œsophagienne est corrélée à un antécédent d'IA [OR IC95 0,37 (0,23 - 0,59)] mais surtout à la probabilité d'en faire une dans l'année suivant la mesure [OR IC95 0,73 (0,56 - 0,96)] et d'être traité un geste de dilatation œsophagienne [OR IC95 0,78 (0,63-0,96)]. (78) L'amélioration endoscopique des lésions (anneaux côtés de 1 à 3) était le mieux corrélée à l'amélioration symptomatiques des patients, suivie de l'amélioration de la distensibilité œsophagienne et de l'infiltration histologique œsophagienne. (79)

Cette méthode a l'avantage de donner des mesures immédiates au clinicien permettant de compléter l'endoscopie par une dilatation si nécessaire ou de changer la stratégie thérapeutique. Cependant, les objectifs de distension sont encore à définir, le système nécessite des améliora-

tions techniques, notamment de s'affranchir du péristaltisme œsophagien entraînant des variabilités significatives dans la prise de mesure. (80) Enfin cela reste un système invasif, cher, non accessible en routine.

1.6.7 Diagnostic différentiel

La réalisation de biopsies gastriques et duodénales est recommandée afin d'éliminer une gastroentérite à éosinophiles. Il faut s'attacher à rechercher une maladie inflammatoire intestinale, une vascularite, un syndrome hyper-éosinophilique, un pemphigus.

1.7 Histoire naturelle, une évolution vers la fibrose

L'EoE est une pathologie relativement récente, nous commençons cependant à avoir des données sur son histoire naturelle.

Une étude de cohorte prospective suisse, de 2003 a suivi 30 patients pendant 7,2 ans en moyenne sans autre traitement qu'une dilatation mécanique à la bougie si le patient présentait des signes cliniques significatifs. En fin d'étude, tous les patients, sauf un, présentaient encore une dysphagie. Les autres patients présentaient dans un tiers des cas une augmentation des symptômes, dans un tiers une stabilité des symptômes et dans un tiers des cas une diminution des symptômes. 11/30 patients avaient recours à une dilatation œsophagienne, avec une efficacité chez 10/11 patients. L'infiltration histologique en éosinophiles, sans traitement de fond, montrait une tendance à la diminution sauf dans 20% des cas où il y avait une augmentation. Lorsque la sous-muqueuse était disponible (7 /30 biopsies) elle montrait une augmentation de la fibrose et des anomalies de structure (6 biopsies sur les 7 analysables). (55)

Une autre étude plus récente compare l'évolution de patients en rémission histologique après un traitement d'induction par corticoïdes seul. Ces patients reçoivent soit un traitement d'entretien par corticoïdes soit un placebo. La réévaluation à 1 an montre chez les patients sous placebo une augmentation de l'infiltration Eo de 0,7 à 65 Eo par champs et une médiane de rechute symptomatique à 95 jours. (21)

Il a été montré un changement de présentation endoscopique en fonction de l'âge. Le phénotype inflammatoire est retrouvé chez des adolescents (âge moyen de 13 ans), alors que les phénotypes mixtes sont retrouvés chez des adultes en moyenne à 29 ans et les phénotypes sténosants à 39 ans. (81) Une méta analyse de 2012 retrouve un aspect pseudo trachéal et des sténoses œsophagiennes chez respectivement 57% et 25% des adultes contre 11% et 8% chez les enfants. Les lésions type exsudats sont en revanche retrouvées chez l'enfant dans 36% des cas contre 19% chez l'adulte. (63) Une cohorte rétrospective néerlandaise sur 721 patients confirme ces résultats avec un phénotype inflammatoire chez 77% des enfants contre 51% des adultes et un phénotype fibrosant chez 76% des adultes contre 39% des enfants. Cette étude montre une association linéaire entre le délai diagnostique et la présence de lésions sténosantes ; allant de 56% pour un diagnostic < 2 ans jusqu'à 92% si ce délai dépassait 21 ans.(82) De même, le

diamètre œsophagien est corrélé au délai diagnostique qui est de 5 ans pour un diamètre > 17 mm, de 11,1 ans entre 10 et 16,9 mm et de 14,8 ans lorsque celui-ci est inférieur à 10 mm. (83) Pour chaque année de non-diagnostic, on a 5 à 9 % de risque de développer des lésions sténosantes soit-deux fois plus de risque d'avoir une sténose œsophagienne au bout de 10 ans d'évolution. (82)(84)

Sur le plan clinique la tendance est une amélioration spontanée des symptômes ou une baisse des plaintes. Chez les jeunes adultes (20 ans) diagnostiqués pendant l'enfance il existe une amélioration ou une résolution des symptômes chez 81% et 47% de la population au bout de 8 ans de suivi alors même que plus de 2/3 ne prennent plus de traitement. (108)

Marks et al. ont montré en moyenne à 6 ans après un diagnostic dans l'enfance (moyenne à 13 ans) la persistance d'une dysphagie chez 34% des cas et des blocages chez 26% des patients de la cohorte. On remarque une observance du traitement chez plus de la moitié des patients (majoritairement des IPP, 49%) et éviction alimentaire chez 76%. (86)

Après 10 ans d'évolution, dans une population adulte (55 ans de moyenne) ; 38 % des sujets souffrent de dysphagie, 37% ont adopté un changement de régime alimentaire, 65% prennent des IPP et 7% des corticoïdes locaux. (79)

Les patients asymptomatiques sont possiblement sur-représentés parmi les perdus de vue de ces études rétrospectives.

1.8 Traitement

L'objectif à court terme du traitement est la résolution des symptômes et la rémission histologique L'objectif à long terme est de prévenir l'évolution fibrosante et les sténoses.

1.8.1 Le régime alimentaire

L'éviction de l'allergène alimentaire est probablement le traitement le plus satisfaisant intellectuellement. Le régime empirique d'éviction est le plus utilisé en routine, il consiste à exclure les 4 ou 6 familles d'aliments les plus souvent responsables (lait, blé, œuf, soja, fruits à coque, fruits de mer) puis à les réintroduire progressivement en contrôlant la réapparition de l'inflammation œsophagienne afin de trouver le ou les allergènes responsables. Il n'a pas été montré de concordance entre les résultats des tests allergiques cutanés et la positivité d'un test de réintroduction alimentaire. (87)

Cette méthode présente de bons résultats avec une rémission histologique obtenue dans 54% pour la FFED (*Four Food Elimination Diet*) et 72% des cas pour la SFED (*Six Food Elimination Diet*). (88) Elle a aussi prouvé son efficacité sur la restauration de la barrière épithéliale œsophagienne (89) et la fibrose sub-épithéliale. (90)

Une étude prospective en condition de vie réelle s'est intéressée à ce sujet. Après avoir éliminé les patients IPP-répondeurs, un traitement par régime d'exclusion et IPP était débuté. Après l'éviction des 6 familles d'allergènes, la rémission histologique était obtenue dans 52% des cas (29/56). Chez 20 patients soit 78 % d'entre eux l'allergène était identifié.

Au bout de 9 mois de régime, seuls 10 patients sur les 29 initialement répondeurs étaient toujours en rémission. 6 patients étaient perdus de vue lors du protocole SFED puis 7 ont cessé de suivre le régime. (91) Cette option thérapeutique séduisante est difficile à mettre en pratique.

1.8.2 Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP restaurent la barrière muqueuse en la protégeant des reflux acides, soulageant ainsi rapidement les symptômes secondaires à une hypersensibilité œsophagienne. (92) Ils préviennent la pénétration des allergènes dans la muqueuse et bloquent la sécrétion de eotaxin-3, qui recrute les éosinophiles.

Dans la littérature la réponse histologique aux IPP varie de 25% des patients (91)(93) à 50% pour une méta analyse de 2016 rassemblant 619 patients dont 431 adultes. (94) La rémission clinique atteignait les 61%. Il est possible de déterminer une dose minimale efficace en gardant une bonne efficacité au long court (73% rémission histologique à 26 mois). (95) Chez l'enfant (6 ans en moyenne) 2/3 de la population ayant initialement répondu aux IPP gardaient une rémission clinique bien qu'une infiltration histologique significative persistait. Il n'y avait pas d'aggravation de la fibrose sous épithéliale avec un suivi de 3 ans. (96) Il existe peu de littérature sur leur efficacité au long court pour prévenir la fibrose.

Les IPP sont un traitement simple accessible et très bien toléré qui justifie sa place en première ligne de traitement.

1.8.3 Les corticoïdes locaux

Historiquement, les praticiens prescrivaient des corticoïdes en sprays conçus pour l'asthme que le patient devait déglutir. Puis vint le budésonide en préparation magistrale mélangé à du saccharose pour obtenir un mélange visqueux susceptible de rester plus longtemps au contact avec la paroi œsophagienne, il est montré comme plus efficace. (97) Une nouvelle forme de budésonide sous forme de tablette orodispersible est approuvée par l'EMA (*European Medicines Agency*) depuis 2017, non encore disponible en France.

Les corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement d'induction. Ils restaurent la barrière œsophagienne, diminuent l'expression des cytokines inflammatoires (IL-5, IL-13, eotaxin-3, TSLP) et augmentent celle des protéines d'adhésion. (98) Deux études sur des petites populations pédiatriques ont montré une réduction ou disparition de la fibrose chez plus de la moitié des enfants traités par corticothérapie ; 5/9 (90) et 9/16. (99)

D'après une méta analyse publiée en 2018 regroupant 245 patients dans 5 essais contrôlés randomisés contre placebo, les corticoïdes locaux induisent une réponse histologique dans 57,8 à

82,1% des cas [RR = 11.93 (95% CI) (4,82 - 29,50) ; $p < 0.001$]. (100)(101) Une étude contrôlée randomisée sur 59 patients a montré une rémission clinico-histologique sous 1 mg x 2/jour de budésonide sous cette forme orodispersible dans 57,6% des cas à 6 semaines et 85% à 12 semaines (93,2% de rémission histologique à 6 semaines). (102)

Les corticoïdes locaux sont globalement bien tolérés mais ils sont associés au risque de développer une œsophagite à candida dans 4 à 26% des cas (pouvant être asymptomatique). (100) Ce risque semble moindre (10%) avec la forme orodispersible.

Cependant, l'efficacité en traitement entretien n'est pas évidente. Après un an de suivi sous faibles doses de corticoïdes (0,25 mg x 2 par jour) seulement 35,7% des patients (5/14) avaient maintenu leur rémission histologique. (21) Une étude publiée dans l'été 2019 montre une rechute des symptômes dans 57% de la population initialement traitée par corticoïdes locaux (sprays ou budésonide) parmi lesquels 78% de rechute histologique dans un délai moyen de 224 jours. (103) Un traitement discontinu en cure semble associé à une rechute rapide dans la majorité des cas (80%). (104). La tendance actuelle serait au traitement au long cours. Sur une cohorte de 226 patients et sur une durée de 5 ans, il a été montré un plus grand taux de répondeurs chez les patients traités par corticoïdes au long cours à la fois cliniquement (31% vs. 5% ; $p < 0,001$), endoscopiquement (49% vs. 18% ; $p < 0,001$), et histologiquement (45% vs. 18% ; $p < 0,001$). La rémission complètetait atteinte dans seulement 16% des cas contre 1% sans traitement. La majorité des patients avait dû augmenter leurs doses de corticoïdes (pour un traitement de base à 0,25 mg x 2/jour). (105)

Les conséquences à long terme sont à surveiller bien qu'il n'existe pas de signal inquiétant notamment sur la survenue d'une ostéoporose induite ou d'une insuffisance surrénalienne.

1.8.4 Dilatation œsophagienne

La dilatation est une méthode efficace puisqu'une amélioration clinique est constatée chez 95% (intervalle de confiance 90%–98%) des patients, adultes comme enfants avec une durée moyenne de 12 mois. (106) Elle n'agit que sur la composante fibrosante et non inflammatoire de la pathologie.

L'analyse des données rétrospectives de 2017-2018, dans une population d'EoE de Pennsylvanie de 40 ans en moyenne, a montré que 31% des patients ont eu une dilatation dans le suivi. (107) Une étude multicentrique américaine montre une intervention dans 9,9% de leur population composée de patients de 6 à 65 ans (âge moyen de 35 ans). (108) *Podboy et al.* ont confirmé ces résultats en 2019 : dans une population âgée (55 ans en moyenne), après 10 ans d'évolution on trouvait une dilatation œsophagienne dans 7,4% des cas. (109) Ces données suggèrent une grande influence des habitudes locales, en l'absence de recommandations.

En Floride, 13 patients présentant des symptômes quotidiens ont été traités par dilatation et IPP pendant 13,6 ans en moyenne. Au cours de la première année de traitement, plusieurs dilatations étaient réalisées pour atteindre un diamètre œsophagien de 15,8 mm en moyenne. Puis un traitement d'entretien avec une dilatation selon les symptômes, tous les deux ans en moyenne. (110)

1.8.5 Perforations

Une méta analyse sur plus 2000 interventions fait état d'un risque de 0,03% par procédure. (111) Pourtant, une perforation œsophagienne survient chez 2% de la population avec EoE. L'impaction alimentaire est une situation à haut risque expliquant 80% de ces perforations. (112) La majorité survient sur des retards de prise en charge d'impaction alimentaire. Celle-ci est découverte avant ou pendant l'endoscopie initiale. Ces IA compliquées surviennent autant chez des patients connus comme porteur d'une EoE que ceux naïfs de diagnostic. Des cas de perforation intra ou trans murale spontanée sont décrits dans la littérature, sur des efforts de vomissements (113) ou lors d'une prise alimentaire (114)(115). Un antécédent d'impaction alimentaire et la présence d'une sténose focale sont retrouvés comme associés au risque de perforation. (112)

Une perforation œsophagienne peut être gérée médicalement en associant repos digestif et antibiothérapie probabiliste. Lors que cela ne suffit pas, historiquement les patients étaient confiés au chirurgien pour des interventions souvent lourdes avec thoracotomie. De plus en plus des outils endoscopiques, clip (116) ou prothèse œsophagienne métallique couverte (115)(117) permettent une approche mini invasive.

Au total, le schéma de traitement actuellement recommandé est d'utiliser en première ligne des IPP. Si la rémission histologique est atteinte, le patient doit garder un traitement par IPP au long cours en s'attachant à trouver la dose minimale efficace. Sinon, il existe plusieurs options. Si le phénotype est inflammatoire un traitement par corticoïdes comprenant un traitement d'induction pendant 2 mois puis, en cas de rémission histologique, un traitement d'entretien continu avec des doses conséquentes ($> 0,25$ mg 2 fois par jour) est possible. Un traitement d'éviction alimentaire associé à des IPP est aussi envisageable, à condition d'une bonne alliance thérapeutique et de l'observance du patient. Lorsqu'une sténose œsophagienne est présente, une dilatation est souhaitable. Puis un traitement endoscopique pour dilatation à la demande associé à des IPP au long court est possible.

2 Patients et Méthodes

2.1 Objectifs de l'étude

L'EoE est une pathologie inflammatoire qui évolue vers une fibrose œsophagienne. Les objectifs thérapeutiques sont le soulagement des symptômes et la rémission histologique pour prévenir l'évolution fibrosante.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux de rémission histologique d'une cohorte de patients suivis au CHU de Bordeaux.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques des patients : démographie, circonstances diagnostiques, prise en charge thérapeutique, suivi et symptomatologie actuelle ainsi que de déterminer les facteurs associés à la présence de symptômes marquants.

2.2 Patients et Méthodes

Type d'étude : Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale, à partir d'une cohorte monocentrique.

Population : Patients adultes dont le diagnostic d'EoE a été fait au CHU de Bordeaux, retrouvés à partir des comptes-rendus d'anatomopathologie de biopsies œsophagiennes contenant une infiltration significative en éosinophiles (≥ 15 Eo/champ.).

Période d'étude : Patients pris en charge depuis septembre 2011. Recueil de données réalisé entre mai et juillet 2019.

Critères d'inclusion : Patients âgés de plus de 18 ans au moment du recueil de données, présentant une symptomatologie œsophagienne associée à la présence sur au moins une biopsie de ≥ 15 éosinophiles par champ au grossissement x 400.

Critères d'exclusion : Les patients atteints d'une autre étiologie d'infiltration à éosinophiles, locale ou systémique.

2.3 Recueil de données

Les données épidémiologiques, cliniques et histologiques ont été colligées rétrospectivement à partir des dossiers patients. Les patients étaient ensuite contactés par téléphone. Si le numéro de téléphone n'était pas disponible, la personne de confiance puis le médecin traitant étaient contactés.

Les patients étaient considérés comme non joignables si nous n'avions pas de réponse après trois appels espacés de plusieurs jours et d'un message vocal expliquant la démarche.

Ont été recueillis sur dossier :

- Les paramètres démographiques (âge, sexe)
- La présence d'une atopie, définie comme la présence d'asthme, d'un eczéma et/ou d'une rhinite allergique, était recueillie sur dossier et croisée avec les informations téléphoniques.
- Le mode d'entrée dans la maladie était dichotomisé comme faisant suite à une impaction alimentaire ou à une consultation. Si le diagnostic était suspecté à la suite d'une consultation, les symptômes décrits par le médecin étaient reportés et classés : dysphagie, blocage, RGO (reflux réfractaire ou pyrosis) ou autres (douleur abdominale, trouble de la déglutition).
- Les antécédents de consultations, d'endoscopie ou de prise médicamenteuse.
- Le compte rendu d'endoscopie, d'anesthésie et d'histologie de la FOGD diagnostique permettait d'extraire la date, la prise de médicaments, la présence de lésions endoscopiques, le nombre de biopsies analysées en histologie, l'infiltration en éosinophiles par champ au grossissement 400 de la muqueuse.
- Les anomalies endoscopiques étaient classées en 5 catégories selon la classification EFERS proposé par Hirano(64): Sillons longitudinaux, exsudats, anneaux œsophagiens, sténose, fragilité de la muqueuse.
- A partir de ces informations, les anomalies endoscopiques étaient classées en 3 phénotypes :
 - o Inflammatoire : en cas de présence de sillons longitudinaux, exsudats ou fragilité de la muqueuse.
 - o Fibro-sténosant : en cas de présence d'anneau œsophagien ou de sténose
 - o Mixte : en cas de combinaison des deux précédentes formes
- Les mêmes informations étaient recherchées sur la gastroscopie de contrôle de la rémission histologique puis sur la dernière FOGD disponible si plus de 3 FOGD avait été réalisées au cours du suivi.
- Le nombre de gestes endoscopiques de dilatation était recherché pour chaque patient ainsi que la méthode utilisée et les complications de celle-ci.
- La séquence de traitement utilisée.
- L'obtention de la rémission histologique.

Ont été recueillis lors de l'entretien téléphonique :

- L'accord oral du patient pour l'inclusion dans l'étude.
- La consommation de tabac actuelle, le terrain atopique.
- L'errance médicale avant le diagnostic, soit le délai entre l'identification de symptômes œsophagiens et le diagnostic : « Depuis quand aviez-vous des symptômes œsophagiens avant que l'on mette un nom sur la pathologie ? »

- La notion d'un examen endoscopique (gastroscopie ou examen endoscopique ORL) avant le diagnostic. Les résultats de ces examens ont été récupérés dans la mesure du possible.
- Les traitements prescrits : IPP, corticoïdes ingérés et/ou régime exclusion
- Si les patients suivent un régime, les aliments exclus sont notés

Puis nous fait passer deux questionnaires standardisés et validés au téléphone (Cf annexe)

- Le GERDQ pour GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire
- Un questionnaire court œsophage – Dysphagie (118)

Nous avons noté de façon indépendante la réponse aux trois dernières questions du questionnaire, c'est à dire la présence au cours des 12 derniers mois d'un blocage alimentaire l'œsophage pendant plus de 30 minutes et/ou une consultation aux urgences pour une impaction alimentaire.

Était de plus recherché le nombre de blocages rapidement et spontanément résolutifs expérimentés par le patient, durant le mois précédant l'entretien ainsi que pendant les 12 mois précédents.

2.4 Saisie et analyse des données

La saisie des données à partir des dossiers patients a été faite sur le logiciel Excel®, anonymisé et l'analyse statistique à partir du logiciel R®.

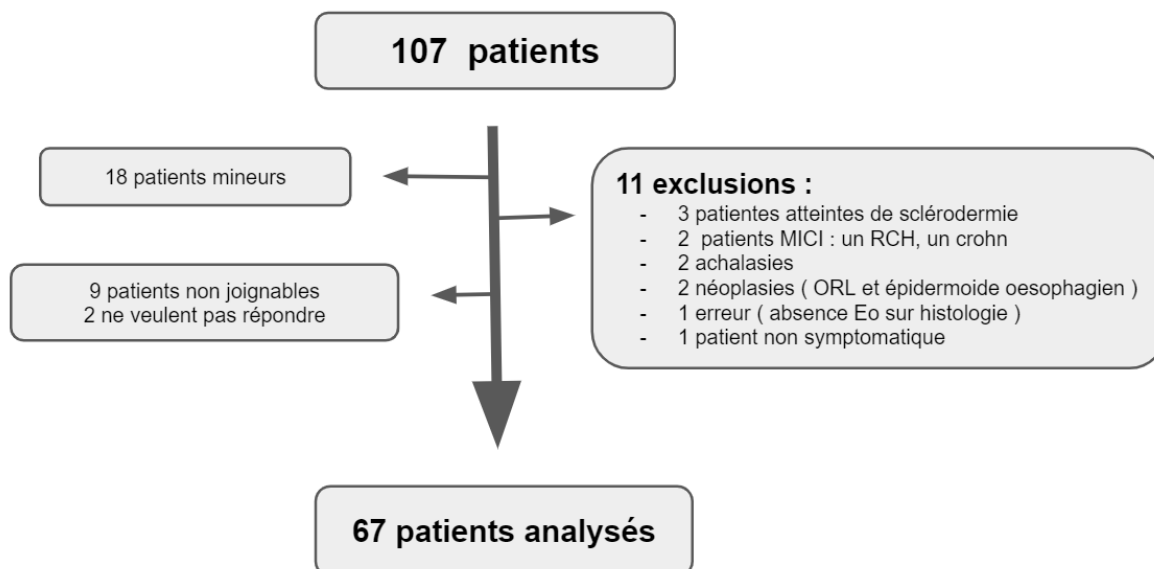
Les données ont été saisies sur un fichier tableur sécurisé par chiffrement, via le logiciel Excel®. La saisie de ces données a été effectuée par l'interne Elise MEUNIER, sous la responsabilité du Pr ZERBIB à partir d'une base de données numérique de compte-rendus d'anatomopathologie fournie par le Dr BELLEANNEE.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'interne de santé publique Louis BILLIET, via le logiciel R® v3.6.0 (interface RStudio® v1.2.1335), en accord avec les demandes d'analyses statistiques de l'interne Elise MEUNIER à la lueur des données recueillies et des questions et hypothèses de recherche liées à ce projet. Les données n'ont été analysées qu'une fois la saisie des données finalisée.

Le fichier est protégé par un chiffrement en lecture et en écriture et a été anonymisé. Les données identifiantes sont renseignées dans un fichier tableur séparé dédié, chiffré lui aussi, pouvant servir de table de correspondance. Le numéro de dossier permet de faire le lien entre le fichier contenant les données biomédicales nécessaires à la recherche, et celui de la table de correspondance.

Le test du Chi² a été utilisé pour comparer les groupes.

Figure 4 : Flow chart



3 Résultats

3.1 Caractéristiques démographiques

Notre cohorte comporte 67 sujets, 16 sont des femmes (23,9%) et 51 des hommes (76,1%) soit un ratio F/H de 0,3 (1/3). L'âge moyen est de respectivement de 35,7 ans au moment du diagnostic et de 39,9 ans au moment de recueil. 55,2% présentent un terrain atopique et 10,4 % consomment activement du tabac. Les patients ont été suivis en moyenne pendant 4 ans (Ext 1-14).

Tableau 1 : caractéristiques démographiques

Démographie	n (%)
<i>Femme</i>	16(24)
<i>Homme</i>	51(76)
<i>Age, an</i>	39,9
<i>Atopie</i>	37(55)
<i>Tabac actif</i>	7(10)

3.2 Traitements antérieurs au diagnostic

Avant le diagnostic, 15% de la population déclare avoir suivi un traitement médicamenteux, dont 12% par IPP. 30% des patients de notre cohorte avaient déjà eu une endoscopie digestive avant le diagnostic. Dans 26% des cas la fibroscopie était réalisée pour une impaction alimentaire (IA). Lors de 3 fibroscopies des biopsies avaient été réalisées, sans porter le diagnostic. Certains patients avaient eu plusieurs endoscopies avec au total 29 FOGD pour 20 patients soit 1,45 FOGD/patient. Notons que 4 patients avaient eu une endoscopie ORL, deux lors d'une consultation pour trouble de la déglutition et deux dans un contexte urgence pour IA.

Tableau 2 : Caractéristiques avant le diagnostic

Avant le diagnostic :	n (%)
<i>FOGD</i>	20 (30)
<i>FOGD pour IA</i>	18 (26)
<i>FOGD pour IA avec biopsies négatives</i>	3
<i>FOGD avec dilatation</i>	2
<i>Endoscopie ORL</i>	4
<i>Intervention de Nissen</i>	1
<i>Perforation</i>	1
Traitement	n (%)
<i>IPP</i>	8 (12)
<i>Corticoïdes</i>	2

3.1 Délai diagnostique

Le délai moyen du diagnostic (c'est à dire le temps en année entre le début des symptômes déclarés par le patient et le diagnostic) est de 5,1 ans en moyenne avec une grande disparité : min = 0, max = 20 ans, IQR 3 – 10 ans. Ce délai est de 4,4 ans lorsque le diagnostic est porté à la suite d'une impaction alimentaire et de 5,7 ans à la suite d'une consultation.

Tableau 3 : Délai diagnostique

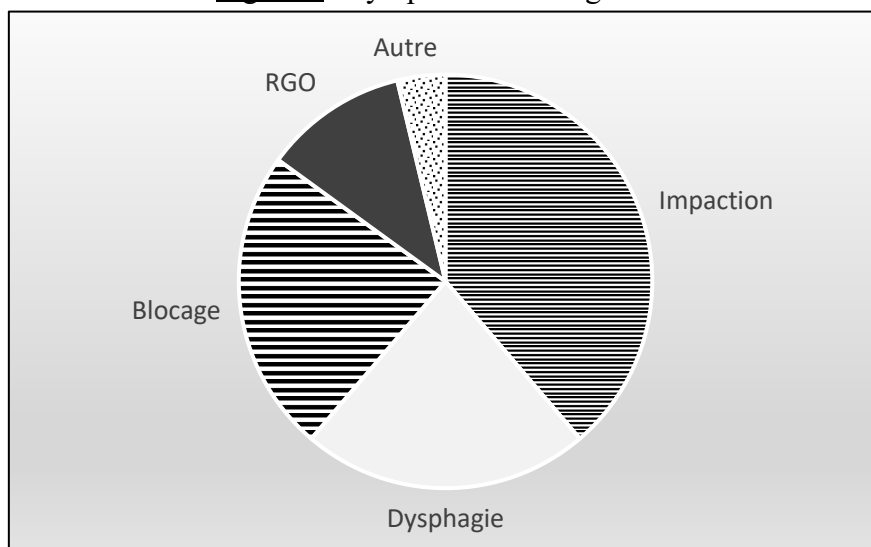
Délai diagnostique, an	
Moyenne	5,1
Impaction alimentaire	4,4
Consultation	5,7

3.2 Caractéristiques au diagnostic

3.2.1 Cliniques

La moyenne d'âge au diagnostic était de 33,8 ans. Dans notre cohorte 54% des patients ont été diagnostiqués à la suite d'une consultation et 46% après une impaction alimentaire ayant nécessité une gastroscopie en urgence. Les patients rapportaient des blocages alimentaires dans 28%, une dysphagie dans 27% et des symptômes de RGO dans 13 % des cas. Plus rarement et sur des sujets jeunes était rapportés une douleur abdominale (1/67) ou des troubles de la déglutition (2/67).

Figure 5 : Symptômes au diagnostic



3.2.2 Endoscopiques

Lors de l'endoscopie initiale, 37% des patients présentaient une muqueuse œsophagienne considérée comme macroscopiquement normale. Dans 63% des cas celle-ci présentait des lésions parmi lesquelles on comptait 34 % de sillons longitudinaux, 22 % d'exsudats, 34% d'aspect pseudo trachéal, 16% de rétrécissement de la lumière œsophagienne et 7% d'ulcères ou de fragilité muqueuse.

Classés en sous-groupes phénotypiques, on trouvait 27% de phénotypes inflammatoire, 21% de phénotype fibrosant et 15% de phénotype mixte.

Figure 6 : Caractéristiques endoscopiques au diagnostic

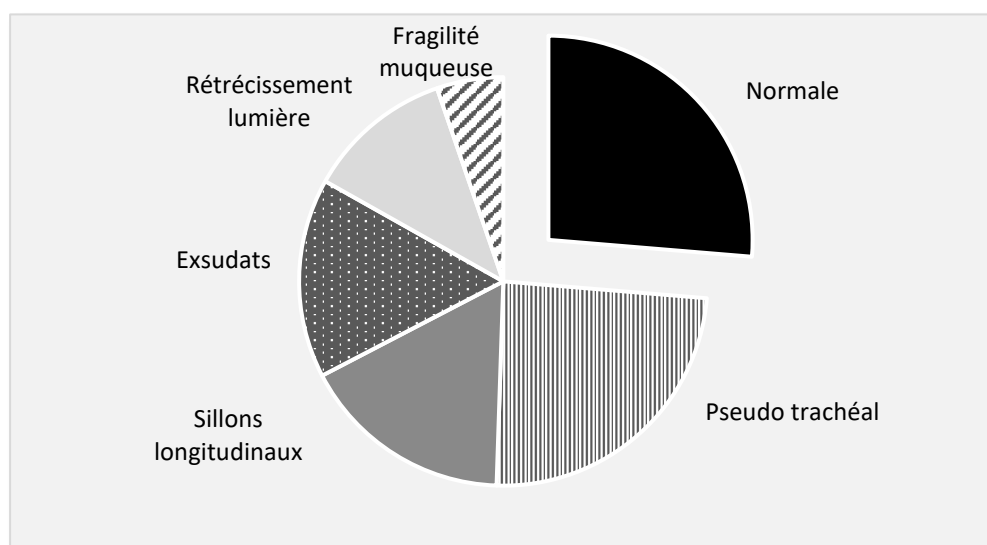


Tableau 4 : Caractéristiques au diagnostic

Caractéristiques au diagnostic :	n (%)
Age, an	33,8
Circonstances de diagnostic :	
<i>Impaction alimentaire</i>	31 (46)
<i>Consultation</i>	36 (54)
Symptômes :	
<i>Impaction</i>	31 (46)
<i>Dysphagie</i>	18 (27)
<i>Blocage</i>	19 (28)
<i>RGO</i>	9 (13)
<i>Autres</i>	3 (4)
Aspect endoscopique :	
<i>Normal</i>	25 (37)
<i>Aspect pseudo trachéal</i>	23 (34)
<i>Rétrécissement lumière</i>	11 (16)
<i>Sillon longitudinal</i>	16 (24)
<i>Exsudats</i>	15 (22)
<i>Fragilité muqueuse</i>	5 (7)
Phénotype endoscopique :	
<i>Inflammatoire</i>	18 (27)
<i>Fibrosant</i>	14 (21)
<i>Mixte</i>	10 (15)

3.3 Suivi

Une fibroscopie de contrôle était réalisée dans 67% des cas. Le délai moyen entre l'endoscopie diagnostique et celle de contrôle est de 553 jours [IQR 84-553 ; Ext 33-3268] soit 19,2 mois [IQR 3-24, Ext 0-106] Une fibroscopie de contrôle était réalisée dans 45 cas soit 67% de la population. 28/67 soit 41% de la cohorte a eu au moins une 3^{ème} endoscopie soit 28/45 (62%) de ceux qui ont eu une endoscopie de contrôle.

3.4 Biopsies

Lors de l'endoscopie diagnostique, 5,3 biopsies étaient prélevées en moyenne [médiane de 5 ; IQR 4-6]. Dans 38,6 %, le nombre de biopsies analysées répondait aux recommandations de la dernière conférence de consensus européenne, soit 6 biopsies. (2)

En prenant comme seuil 4 biopsies, 75% des patients avait un protocole adéquat.

L'infiltration en éosinophiles était en moyenne de 89,4/champ à fort grossissement [IQR 30-60 ; (Ext 15-1700)] il existait une valeur d'infiltration très haute : 1700 Eo/champ.

Lors de l'endoscopie de contrôle 3,8 biopsies étaient réalisées en moyenne. 19/45 (42%) des endoscopies obtenaient au moins 6 biopsies. L'infiltration moyenne était de 40 Eo/champ [IQR 1-55 Ext 0-200]

A la troisième endoscopie, étaient réalisées en moyenne 2,3 biopsies/endoscopie et 8/28 soit 29% avait un protocole avec au moins 6 biopsies.

Tableau 5 : Suivi endoscopique

FOGD diagnostique	67
<i>Biopsies / endoscopie, en moyenne</i>	5,3
<i>Endoscopie avec biopsie \geq 4</i>	42 (75)
<i>Endoscopie avec biopsie \geq 6</i>	22 (39)
<i>Infiltration en Eo, moyenne</i>	89,4
FOGD de contrôle	45
<i>Biopsies / endoscopie, en moyenne</i>	3,8
<i>Endoscopie avec biopsie \geq 6</i>	19 (42)
<i>Infiltration en Eo, moyenne</i>	40
Au moins 3 FOGD	28
<i>En moyenne / endoscopie</i>	2,3
<i>Endoscopie avec biopsie \geq 6</i>	8 (29)
Délai entre diagnostic et contrôle, j (IRQ)	553 (84-553)

3.1 Stratégie thérapeutique

62 patients soit 93% de la cohorte ont suivi une 1^{ère} ligne de traitement.

Si un traitement était prescrit, dans 74% des cas il s'agissait d'un IPP, dans 19% des corticoïdes seuls dans 7% une association IPP et corticoïdes.

35 patients soit 52% de la cohorte ont suivi une seconde ligne de traitement : 40% corticoïdes seuls, 34% IPP et corticoïdes, 8% IPP, 6% régime d'exclusion.

14 patients ont eu besoin d'une 3^{ème} ligne de traitement, parmi eux 2 étaient sous IPP, 2 sous IPP et corticoïdes, 2 sous corticoïdes et 6 suivaient un régime.

2 patients ont eu comme 4^{ème} ligne de traitement un régime alimentaire, 1 patient a été mis en 5^{ème} ligne sous Montelukast (antagoniste des récepteurs des leucotriènes).

La dilatation était réalisée selon les symptômes.

Tableau 6 : Stratégie thérapeutique

Traitement n (%)	1^o ligne	2^o ligne	3^o ligne
<i>n</i>	62 (93)	35 (52)	14 (21)
<i>IPP</i>	46 (74)	3 (8,5)	2 (14)
<i>Corticoïdes</i>	12 (19)	14 (40)	2 (14)
<i>IPP + corticoïdes</i>	4 (7)	12 (34)	4 (29)
<i>Régime</i>	0	2 (6)	6 (43)

3.2 Traitement

Lors de l'endoscopie diagnostique, 78,8 % des patients ne prenaient pas de traitement, 15% prenaient des IPP et 6% des corticoïdes.

Parmi ceux ayant eu une FOGD de contrôle (45 patients) ; 24 (53%) étaient sous IPP seuls, 7 (16%) sous corticoïdes, 9 (20%) sous IPP et corticoïdes, 2 (4%) suivaient un régime, et 3 (7%) étaient sans traitement

Si les patients avaient eu au moins 3 endoscopies (28/67 patients), lors de la dernière endoscopie, 5 (18%) prenaient des IPP seuls, 7 (25%) des corticoïdes seuls, 7 (25%) des IPP et corticoïdes, 5 (18%) suivaient un régime, 2 patients étaient sous régime et IPP et 2 étaient sans traitement ou autres (montelukast).

Tableau 7 : Traitements

Endoscopie	0	IPP	Corticoïdes	IPP + C*	Régime	IPP+ R*	Total
<i>Diagnostique</i>	53(79)	10(15)	4(6)	0	0	0	67
<i>De contrôle</i>	3	24(53)	7(16)	9(20)	2(4)	0	45
<i>3^o endoscopie</i>	2	5(18)	7(25)	7(25)	5(18)	2	28

3.3 Rémission histologique

Parmi ceux ayant eu une FOGD de contrôle, 31/45 sont en rémission soit 69% rémission histologique. Notons que parmi les 3 patients ne suivant pas de traitements, 2 sont en rémission.

Parmi les patients ayant eu au moins 3 endoscopies, 11/28 soit 40% étaient en rémission histologique.

Au moment du recueil de données la rémission histologique est obtenue chez 21 patients soit 33% de la cohorte.

Tableau 8 : Obtention de la rémission histologique

	n (%)
<i>Rémission lors de FOGD de contrôle</i>	31(69)
<i>Rémission lors de la 3^o FOGD</i>	11(28)
<i>Rémission FINALE</i>	21(31)

28 endoscopies ont été réalisées sous IPP, quelle que soit la ligne de traitement. Parmi ces endoscopies, 16 avait obtenu la rémission histologique soit 57%, 7 n'avait pas obtenu la rémission histologique et nous avons 5 données manquantes.

13 endoscopies ont été réalisées sous corticoïdes ou sous association IPP et corticoïdes. Parmi ces endoscopies, 6 avaient obtenu la rémission, 5 ne l'avaient pas obtenue et nous avons 2 données manquantes. Pour les corticoïdes, 14 patients ont eu une endoscopie sous corticoïdes, 6 ont obtenu la rémission, 5 ne l'ont pas eu et 3 données manquantes.

Tableau 9 : Traitement lors de l'obtention rémission histologique

Obtention rémission histologique	n (%)
<i>Rémission sous IPP</i>	16/28(57)
<i>Rémission sous corticoïdes</i>	6/13(46)

Notons que dans notre cohorte, 9 patients ont essayé un régime éviction alimentaire, le plus souvent en 3^{ème} ligne. 4 patients ont obtenu la rémission histologique, 4 patients observent tous jours le régime et 5 sont asymptomatiques.

Tableau 10 : Caractéristique des patients sous régime d'exclusion

	Ligne de trt	Rémission histologique	Adhérence	Symptôme
F39	2°	non	non	+++
M45	2°	oui	oui	0
M46	3°	non	non	+
F35	2°	oui	non	0
M40	3°	oui	oui	+++
M35	3°	oui	oui	0
F50	3°	en cours	en cours	+
F66	3°	en cours	en cours	0
F29	3°	non	oui	0

3.4 Dilatation endoscopique

13 patients soit 19% de la population ont eu besoin d'au moins une dilatation endoscopique. La moyenne d'âge était de 36,6 ans.

Parmi les patients ayant eu besoin d'une dilatation, on en comptait en moyenne 2,46 dilatation s/personne [IQR 1-3 ; Ext 1-9]. Parmi les patients ayant eu une dilatation, au diagnostic, 6 avaient un phénotype fibreux, 1 un phénotype inflammatoire et 4 un phénotype mixte.

3.5 Complications

Nous avons relevé deux complications dans la cohorte, un jeune homme actuellement âgé de 20 ans, chez qui le diagnostic a été porté à la suite d'une perforation sur impaction alimentaire . La tomodensitométrie montrait un pneumo médiastin. L'évolution a été favorable sous traitement médical.

La seconde concerne un homme de 33 ans diagnostiqué depuis 6 ans. Lors d'une récurrence d'impaction alimentaire, il reste aphagique pendant 36 heures, habitué à ces IA souvent spontanément résolutives. Cet épisode d'IA se complique d'une perforation confirmée par une tomodensitométrie montrant un pneumo médiastin. La prise en charge est médico chirurgicale avec une thoracotomie.

3.6 Symptômes

Tableau 11 : Symptômes au moment du recueil de données

Actuellement :	n(%)
<i>Symptômes</i>	48(72)
<i>Score de Dysphagie (> 0)</i>	24(36)
<i>Score GERDQ (> 0)</i>	18(27)
<i>Au moins un blocage dans les 12 mois</i>	39(58)
<i>Au moins un blocage par mois</i>	15(22)
<i>Évènement marquant dans les 12 mois</i>	19(28)

Au moment de l'entretien téléphonique, 48 patients soit 72% de la population était symptomatique, c'est à dire avait au moins répondu par l'affirmative à une des questions d'un des deux questionnaires.

Pour le questionnaire court œsophage-dysphagie, 24 patients soit 36% de la cohorte ont un score ≥ 1 . Le score moyen, en points, est de 1,8 [Moyenne 1,8 ; médiane 0 ; IQR 0-2, Ext 0-2 0]

Lors de l'entretien, 39 patients soit 58% de la population déclaraient avoir eu au moins un blocage dans les 12 derniers mois. 15 patients soit 22% avaient des symptômes au moins 1 fois par mois. Parmi les patients déclarant des blocages, ceux-ci arrivaient en moyenne 24 fois/an [Moyenne 24 ; médiane de 6 ; IQR 2,5 -24 IRQ, Ext 1- 250]

Un évènement marquant défini comme un blocage d'une durée supérieure à 30 min et /ou un passage aux urgences dans les 12 mois était retrouvé chez 19 patients soit 28% de notre population.

Pour le questionnaire GERDQ évaluant le reflux gastro œsophagien, 18 patients ont un score ≥ 1 soit 27% de la population. Le score moyen, en point est de 1,03 [Moyenne 1,03 ; médiane 0 ; IQR (0-1) Ext 0-11]

Figure 7 : Dispersion du score de RGO

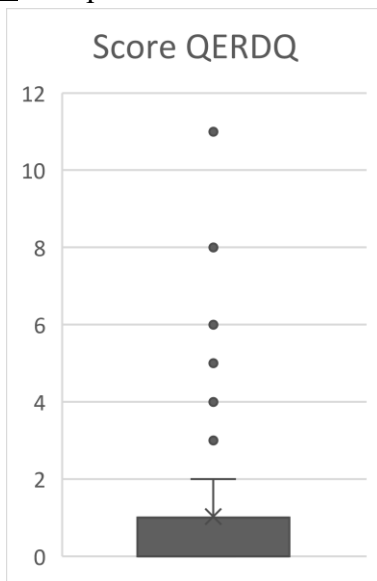


Figure 8 : Dispersion score de dysphagie

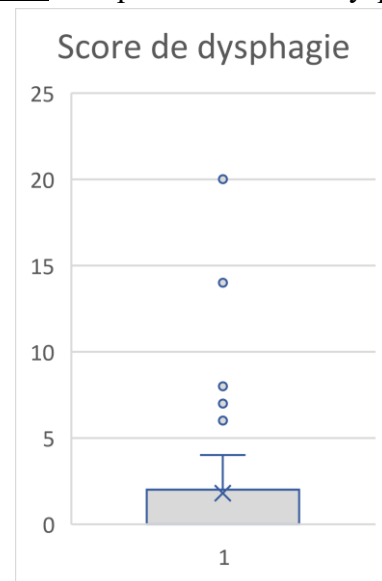
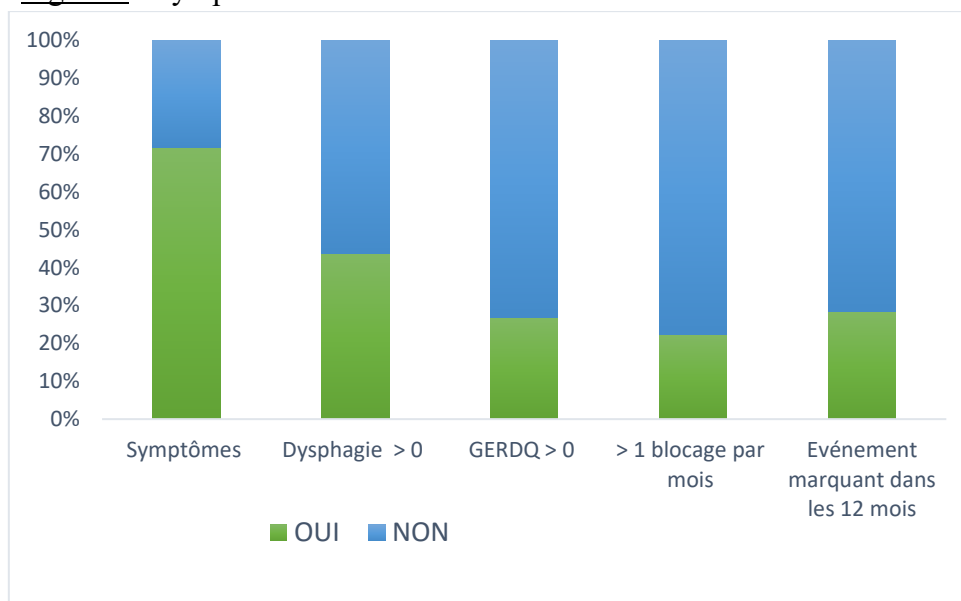


Figure 9 : Symptômes de la cohorte au moment du recueil de données



3.7 Adhérence au traitement

Lors du recueil transversal de données, 22 soit 33% des patients prenaient des IPP régulièrement et 6 patients en prenaient à la demande. Pour les corticoïdes, 7 patients en prenaient régulièrement, 2 patients à la demande.

19 patients déclaraient suivre un régime, parmi lesquels 5 étaient des régimes validés, 2 avec rémission histologique, 2 en cours de réintroduction alimentaire et un sans rémission histologique obtenue. Les autres patients avaient empiriquement éliminé de leur alimentation ce qu'ils avaient identifié comme déclencheur de leurs symptômes : café (x2), poissons frais (x2), légume

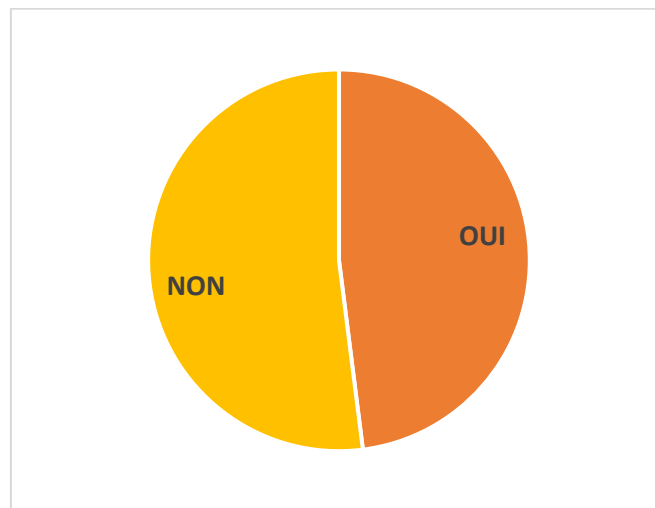
me vert, crevettes (x2), bière artisanale (x2), lait (x3), viande (x3), pain, fruits à coque(x3), ca rottes, gluten, légumineuses (x2), banane.

Tableau 12 : Traitement pris au moment recueil de données

Traitement n(%)	Non	Oui	Quotidien	ALD
<i>IPP</i>	39(58)	28(42)	22(33)	6(9)
<i>Corticoïdes</i>	58(87)	9(13)	7(10)	2(3)
	Non	Oui	SFED	Empirique
<i>Régime</i>	48(72)	19(28)	5(7)	13(19)

Au total, 32 soit 48% des patients observent un traitement ; IPP et/ou corticoïdes et/ou régime SFED

Figure 10 : Adhérence à un traitement : IPP et/ou corticoïdes et/ou régime



3.8 Différence entre les patients symptomatiques

Si l'on compare les patients ayant eu un événement marquant dans l'année (c'est à dire un blocage alimentaire de plus de 30 minutes ou une consultation au urgence) ou non, il ne semble pas y avoir de différence ni en termes de rémission histologique, ni d'adhérence au traitement . La réalisation d'une dilatation endoscopique n'est pas significativement associée comme facteur influençant les événements marquants. La présence d'un aspect pseudo trachéal ou d'une sténose lors de l'endoscopie initiale est plutôt associée à moins de survenue d'événements marquants. Notons que sur les 30 patients présentant initialement ce type de lésions, 10 ont eu une dilatation œsophagienne sur les 13 dilatations au total (1 phénotype inflammatoire et 2 données manquantes).

Tableau 13 : Comparaison patients ayant fait un évènement marquant ou non

Evènement marquant	Oui	Non	Total	
Rémission histologique*				
<i>Obtenue</i>	5	16	22	
<i>Non obtenue</i>	13	30	44	p = 0,76
Adhérence au traitement				
<i>Oui</i>	8	24	32	
<i>Non</i>	11	24	35	p = 0,75
Dilatation				
<i>Oui</i>	3	10	13	
<i>Non</i>	16	38	54	p = 0,89
Phénotype sténosant au diagnostic				
<i>Oui</i>	6	24	30	
<i>Non</i>	13	24	37	p = 0,27
Total	19	48		

*3 données manquantes

4 Discussion

4.1 Objectif thérapeutique

L'objectif thérapeutique est le soulagement des symptômes et la rémission histologique pour prévenir l'évolution fibrosante. Seulement 16 patients soit 24% de notre population avaient atteint cet objectif. Une FOGD de contrôle est réalisée à 67% sur l'ensemble de la cohorte. Nous avons donc 1/3 de perdus de vue dès la première étape, 1/3 patients qui ne reconsultent pas, ignorant du diagnostic ou que le praticien ne contrôle pas. Finalement, seulement 1/3 de notre population a obtenu une rémission. L'adhérence au traitement est médiocre avec moins de la moitié de la population suivant un traitement au bout de 4 ans.

Ces résultats sont insuffisants. Une étude réalisée dans le Michigan montre que sur une population de patients ayant eu une impaction alimentaire, un suivi adéquat défini comme un contact avec l'équipe de gastro entérologie dans l'année est de 45,5%. Dans cette population le nombre de biopsies obtenues lors de l'IA initiale est de 34,4%. (119) Cette même étude montre que la réalisation de biopsies lors de l'endoscopie initiale semble être associée avec un meilleur suivi même si le résultat n'est pas significatif (44% suivis contre 33% non suivis).

4.2 Symptômes

La moitié de notre cohorte présente des symptômes. Ces symptômes sont peu sévères, souvent non quotidiens. Un tiers des patients ont eu néanmoins un événement marquant dans l'année précédente et un patient a présenté une complication grave.

Les patients s'adaptent et adoptent des comportements compensateurs en évitant certains aliments, insistent sur leur temps de mastication et mangent plus lentement. Beaucoup rattachent leurs symptômes à un stress et une patiente de la cohorte a changé sa profession pour éliminer ce qu'elle identifie comme facteur déclenchant.

Dans notre cohorte nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associés à une rémission clinique. Nos résultats confirment que les symptômes ne sont pas un bon témoin de la présence de l'inflammation.

4.3 Endoscopie

Dans notre cohorte, 37 % des endoscopies au diagnostic étaient considérées comme ne présentant pas d'anomalie muqueuse, qu'elle soit réellement absente, non vue ou non rapportée par l'endoscopiste. Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la littérature (17% en rétrospectif et 7% en prospectif). (63) Une sténose œsophagienne était repérée dans 16% des cas, ce qui est en dessous des chiffres de la littérature : 38% après un délai moyen au diagnostic de 6 ans (84) ; 35% après 3 à 5 ans. (82) Le score de EREFS n'a jamais été utilisé en routine dans notre centre.

Une première explication de ces chiffres vient des conditions dans lesquelles sont réalisées l'endoscopie diagnostique. L'impaction est un examen d'urgence, réalisé souvent dans la nuit. Cependant lors de la seconde endoscopie après deux mois de traitement par IPP, il semble important de caractériser les anomalies endoscopiques, de définir le phénotype et d'obtenir une histologie de référence.

19% des patients de notre cohorte ont eu au moins une dilatation dans leur suivi avec en moyenne 2,46 dilatations/personne ce qui est supérieur aux données de la littérature.

Cela peut s'expliquer par les habitudes des praticiens exerçant dans le centre. Certains patients ont été adressés de centre secondaire dans ce but.

Dans la littérature la présence de sténose œsophagienne est le seul facteur associé aux symptômes et au risque de perforation. Dans notre cohorte, la présence de lésions sténosantes au diagnostic est plutôt associée à moins d'événements, probablement expliqué par un biais de prise en charge. L'indication actuelle d'une dilatation œsophagienne est la présence d'une sténose symptomatique, peut-être devons-nous intégrer dans notre pratique clinique un certain diamètre œsophagien minimal comme objectif thérapeutique.

4.4 Délai au diagnostic

Dans notre cohorte, le délai moyen de diagnostic est de 5,1 ans en moyenne avec une grande disparité [IQR 3 – 10 ans ; Ext 1-20 ans]. Les délais diagnostiques retrouvés dans la littérature sont comparables : en 2013, 4,6 ans en Suisse (84), en 2018, 7 ans en Pennsylvanie (120), en 2015, 6,6 ans aux Pays-Bas. (74)

Dans notre série, le délai diagnostique était plus court en cas d'IA que lors d'une consultation (4,4 ans contre 5,7 ans). Quoiqu'il en soit le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est long dans cette pathologie où le temps est corrélé au remodelage œsophagien.

4.5 Impaction alimentaire

La moitié de notre cohorte a été diagnostiquée au décours d'une impaction alimentaire. 30% des patients ont eu une endoscopie avant le diagnostic, majoritairement pour une IA, avec en moyenne 1,45 endoscopie/patient. Ces données pointent l'insuffisance de diagnostic lors du premier épisode. En effet, lorsque l'endoscopie digestive est nécessaire, les biopsies ne sont pas systématiquement réalisées, contrairement aux préconisations des sociétés savantes dès 2007. Cependant trois patients de notre cohorte avaient eu des biopsies lors d'une IA antérieure, sans que le diagnostic soit posé, possiblement en lien avec une insuffisance de matériel tissulaire analysable. Dans notre cohorte, lors du diagnostic, seulement 1/3 des patients ont eu le nombre adéquat de biopsies et 3/4 des patients avaient eu au moins 4 biopsies avec une sensibilité acceptable de 98%. Il n'en reste pas moins 1/4 des patients diagnostiqués avec moins de 4 biopsies ce qui laisse à penser que des patients sont non diagnostiqués. Nous sous-estimons ainsi probablement le nombre de patients atteints de EoE.

4.6 Forces de l'étude

Cette étude propose un état des lieux descriptif des patients atteints d'EoE pris en charge au CHU de Bordeaux. C'est la première cohorte française à notre connaissance. Ainsi cette base peut-elle servir de comparaison avec les autres pays de niveau socio-économique équivalent. Nous avons eu peu de patients non analysés, et une médiane de suivi de 4 ans. Nos données concordent avec les données de la littérature avec cependant une moins bonne description des lésions endoscopiques et un plus large recours à la dilatation œsophagienne. Nous avons pointé un suivi insuffisant des patients puisque seulement un quart des patients présente une rémission histologie et clinique, qu'un tiers n'ont pas d'endoscopie de contrôle et deux tiers n'atteignent pas la rémission histologique.

4.7 Limites de l'étude

Le recueil de la plupart des données de cette études est rétrospectif à partir des dossiers informatisés des patients. Cela entraîne des biais d'information et de recueil dont il est difficile de s'affranchir. A propos de la réalisation des questionnaires de dysphagie et de RGO, les données recueillies sont déclaratives entraînant un biais de mémorisation.

4.8 Perspectives

Cette étude peut servir de support pour la construction d'une étude de cohorte prospective.

Il serait intéressant d'étudier prospectivement la prise en charge des patients se présentant pour une IA aux urgences et d'évaluer l'impact d'un conseil systématique et documenté d'une consultation avec un gastro-entérologue dans les deux mois.

Elle peut être un argument à la mise en place d'une information de sensibilisation après des urgentistes et gastro-entérologues afin de réduire les délais de diagnostic, notamment après une impaction alimentaire. Elle doit aussi servir à aider le praticien à mobiliser et convaincre ses patients de l'utilité d'un suivi afin d'éviter le développement de lésions fibrosantes œsophagiennes et les complications (perforations).

De nombreux points de prise en charge peuvent être facilement améliorés. La réalisation d'un protocole complet de biopsies, la stadification endoscopique des lésions, l'information au patient pour motiver l'adhérence au suivi et au traitement.

5 Conclusion

Cette étude montre que le délai diagnostique de l'EoE est long, qu'un tiers des patients n'ont pas d'endoscopie de contrôle et que deux tiers n'atteignent pas la rémission histologique. Ces patients sont peu symptomatiques et ont une mauvaise adhérence au traitement. Comme dans l'HTA ou le diabète, c'est le rôle du gastro-entérologue de suivre et de motiver son patient. Les conséquences à long terme sont encore mal connues notamment la réversibilité de la fibrose œsophagienne et notre efficacité à la prévenir.

6 Bibliographie

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):109–16.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335–58.
3. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–332.e3.
4. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon H-U, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec 1;128(6):1349–1350.e5.
5. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: National population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):662–70.
6. Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):160–165.e3.
7. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006 Feb;116(2):536–47.
8. Sleiman PMA, Wang M-L, Cianferoni A, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 2014 Nov 19;5:5593.
9. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1419–27.
10. Martin LJ, He H, Collins MH, Abonia JP, Biagini Myers JM, Eby M, et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 1;141(5):1690–8.
11. Limketkai BN, Shah SC, Hirano I, Bellaguarda E, Colombel J-F. Epidemiology and implications of concurrent diagnosis of eosinophilic oesophagitis and IBD based on a prospective population-based analysis. *Gut*. 2019 Mar 28;
12. Peterson K, Firszt R, Fang J, Wong J, Smith KR, Brady KA. Risk of Autoimmunity in EoE and Families: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):926–32.
13. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Aug;57(1):111–27.
14. Markowitz J, Spergel J, Ruchelli E, Liacouras C. Elemental Diet Is An Effective Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003 Apr;98(4):777–82.
15. Rhijn BD van, Ree R van, Versteeg SA, Vlieg-Boerstra BJ, Sprickelman AB, Terreehorst I, et al. Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2013;68(11):1475–81.

16. Lucendo AJ, Arias Á, Redondo-González O, González-Cervera J. Seasonal distribution of initial diagnosis and clinical recrudescence of eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(12):1640–50.
17. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Oct;6(5):1528–33.
18. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon H-U. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec 1;108(6):954–61.
19. Hill DA, Shuker M, Cianferoni A, Wong T, Ruchelli E, Spergel JM, et al. The development of IgE-mediated immediate hypersensitivity after the diagnosis of eosinophilic esophagitis to the same food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Feb;3(1):123–4.
20. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec 1;113(6):624–9.
21. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011 May;9(5):400-409.e1.
22. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, Allen CL, King EC, Assa'ad AH, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul 1;126(1):112–9.
23. Katzka DA, Tadi R, Smyrk TC, Katarya E, Sharma A, Geno DM, et al. Effects of topical steroids on tight junction proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Nov;12(11):1824-1829.e1.
24. Hirano I, Aceves SS. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):297–316.
25. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep 1;160(3):1001–8.
26. Sherrill JD, Kc K, Wu D, Djukic Z, Caldwell JM, Stucke EM, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2014 May;7(3):718–29.
27. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, Ahrens A, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2010 Apr 1;184(7):4033–41.
28. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: Transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec 1;120(6):1292–300.
29. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1175–87.
30. Lucendo AJ, Arias Á, De Rezende LC, Yagüe-Compadre JL, Mota-Huertas T, González-Castillo S, et al. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov 1;128(5):1037–46.
31. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan 1;119(1):206–12.

32. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec 1;126(6):1198-1204.e4.
33. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du pancréas - Maladie - Epidémiologie [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.ar-cagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/maladie/epidemiologie.html/>
34. EPIMAD : le plus grand registre au monde – Observatoire National des MICI [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/>
35. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):67–71.
36. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study - Azad - 2016 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Sep 7]. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13601>
37. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 1;141(1):214–22.
38. Hiremath G, Shilts MH, Boone HH, Correa H, Acra S, Tovchigrechko A, et al. The Salivary Microbiome Is Altered in Children With Eosinophilic Esophagitis and Correlates With Disease Activity. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Jun;10(6):e00039.
39. Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, et al. Esophageal Microbiome in Eosinophilic Esophagitis. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2019 Sep 29];10(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447451/>
40. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spergel JM, Bushman FD, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2019 Sep 29];3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450515/>
41. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Sep 9;111(36):13145–50.
42. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012 Apr;18(4):538–46.
43. Jensen ET, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: Results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):668–75.
44. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2011 Aug 1;121(8):3088–93.
45. Shah SC, Tepler A, Peek RM, Colombel J-F, Hirano I, Narula N. Association Between *Helicobacter pylori* Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 Jan 16;
46. Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009. *PLoS One*. 2013;8(2):e56060.

47. Chen I-L, Gao W-Y, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):8–14.
48. Schöll I, Ackermann U, Ozdemir C, Blümer N, Dicke T, Sel S, et al. Anti-ulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2007 Apr;21(4):1264–70.
49. Herman R, Gao Y, Storer N. Acid-induced unfolding kinetics in simulated gastric digestion of proteins. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* 2006 Oct;46(1):93–9.
50. Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005 Apr;19(6):656–8.
51. Untersmayr E, Vestergaard H, Malling H-J, Jensen LB, Platzer MH, Boltz-Nitulescu G, et al. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Mar;119(3):711–7.
52. Williams C, McColl KEL. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 1;23(1):3–10.
53. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jan;99(1):13–22.
54. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut.* 2013 Jun;62(6):824–32.
55. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon H-U. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1660–9.
56. Ma X, Xu Q, Zheng Y, Zhao Y, Lu J, Wang R, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-based endoscopic study in Shanghai, China. *Dig Dis Sci.* 2015 Jun;60(6):1716–23.
57. Dellon E, Speck O, Woodward K, Hores J, Madanick R, Levinson S, et al. Prospective Determination of the Prevalence of PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia in Patients with Dysphagia Undergoing Upper Endoscopy: 20. *Am J Gastroenterol.* 2012 Oct;107:S9.
58. Ricker J, McNear S, Cassidy T, Plott E, Arnold H, Kendall B, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011 Jan;4(1):27.
59. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843755>
60. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction [Internet]. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016 [cited 2019 Sep 7]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2016/9303858/>
61. Schupack DA, Lenz CJ, Geno DM, Tholen CJ, Leggett CL, Katzka DA, et al. The evolution of treatment and complications of esophageal food impaction. *United Eur Gastroenterol J.* 2019 May;7(4):548–56.
62. Cook D, Zala A, Bollipo S, Potter MDE, Walker MM, Talley NJ. Oesophageal food bolus obstruction and eosinophilic oesophagitis. *Intern Med J.* 2019;49(8):1032–4.
63. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2012 Sep;10(9):988-996.e5.
64. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013 Apr;62(4):489–95.

65. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 1;16(7):1056–63.
66. Chen JW, Pandolfino JE, Lin Z, Ciolino JD, Gonsalves NP, Kahrilas PJ, et al. Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2016 Sep 1;48(9):794–801.
67. Lucendo A, Arias Á, Molina-Infante J, Arias-González L. The role of endoscopy in Eosinophilic Esophagitis: From diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug 14;11.
68. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):515–20.
69. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(12):1288–95.
70. Stucke EM, Clarridge KE, Collins MH, Henderson CJ, Martin LJ, Rothenberg ME. The Value of an Additional Review for Eosinophil Quantification in Esophageal Biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):65–8.
71. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):581-590.e4.
72. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017 01;30(3):1–8.
73. Bussmann C, Schoepfer A, Safroneeva E, Haas N, Godat S, Sempoux C, et al. Comparison of different biopsy forceps models for tissue sampling in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2016 Nov 4;48.
74. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11–12):1333–40.
75. Lee J, Huprich J, Kujath C, Ravi K, Enders F, Smyrk TC, et al. Esophageal Diameter Is Decreased in Some Patients With Eosinophilic Esophagitis and Might Increase With Topical Corticosteroid Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 May 1;10(5):481–6.
76. Muinuddin A, O'Brien PG, Hurlbut DJ, Paterson WG. Diffuse Esophageal Narrowing in Eosinophilic Esophagitis: A Barium Contrast Study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Apr;2(1):1–5.
77. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, Rothe J, Luger D, Pandolfino JE. Mechanical Properties of the Esophagus in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):82–90.
78. Nicodème F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Sep;11(9):1101-1107.e1.
79. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, Gonsalves N, Lin Z, Pandolfino JE. Improvement in Esophageal Distensibility in Response to Medical and Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Oct 5;8(10):e119.
80. Carlson D, Lin Z, Hirano I, Gonsalves N, Zalewski A, Pandolfino J. Evaluation of esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis: An update and comparison of functional lumen imaging probe analytic methods. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2016 Dec;28(12):1844–53.
81. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014 Apr;79(4):577-585.e4.

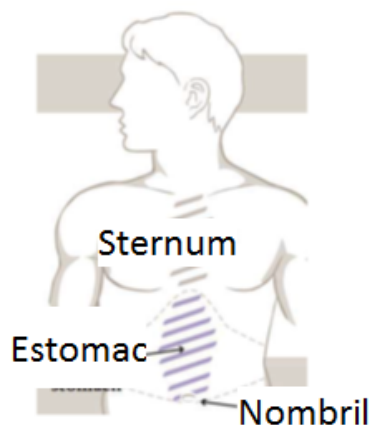
82. Warners M, Nijhuis RO, Wijkerslooth L de, Smout A, Bredenoord A. The Natural Course of Eosinophilic Esophagitis and Long-Term Consequences of Undiagnosed Disease in a Large Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun;113(6):836–44.
83. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25710524>
84. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1230-1236.e1-2.
85. Bohm M, Jacobs JW, Gupta A, Gupta S, Wo JM. Most children with eosinophilic esophagitis have a favorable outcome as young adults. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017 Jan 1;30(1):1–6.
86. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang Y-X, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jan;37(1):114–21.
87. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar 1;131(3):797–804.
88. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2014 [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK194886/>
89. Warners M, Vlieg-Boerstra B, Verheij J, Hamersveld P van, Rhijn B van, Ampting MV, et al. Esophageal and Small Intestinal Mucosal Integrity in Eosinophilic Esophagitis and Response to an Elemental Diet. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1061–71.
90. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort - Lieberman - 2012 - Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2012.02881.x>
91. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis - Philpott - 2016 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13576>
92. Krarup A, Villadsen G, Mejlgaard E, Olesen S, Drewes A, Funch-Jensen P. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009 Dec 1;45:273–81.
93. Vieira GG, Ribeiro LBM, Truppel SK, Rosário Filho NA, Vieira MC. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul 27;
94. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):13-22.e1.
95. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, Rhijn B van, Krajciova J, Rivas M, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1567–75.
96. Levine J, Lai J, Edelman M, Schuval SJ. Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 May 1;108(5):363–6.
97. Chuang M (Anthony), Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Mar;6(3):e82.

98. Van Rhijn B, Verheij J, Weerman M, Verseijden C, Wijngaard R, Jonge W, et al. Histological Response to Fluticasone Propionate in Patients With Eosinophilic Esophagitis Is Associated With Improved Functional Esophageal Mucosal Integrity. *Am J Gastroenterol*. 2015 Aug 25;110.
99. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):109–16.
100. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs RD*. 2018 Dec;18(4):259–69.
101. Chen JW, Kao JY. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ*. 2017 Nov 13;359:j4482.
102. Lucendo A, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Arnim UV, Molina-Infante J, et al. Budesonide Orodispersible Tablets are Highly Effective for Treatment of Active Eosinophilic Esophagitis: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pivotal Multicenter Trial (EOS-1). *Gastroenterology*. 2017 Apr 1;152(5):S207.
103. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-blind, Double-dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 Sep 6;
104. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, Schoepfer AM, Biedermann L, Vavricka SR, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct;112(10):1527–35.
105. Dellon ES. No Maintenance, No Gain in Long-term Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;17(3):397–9.
106. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96–105.
107. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jan;122(1):65-72.e1.
108. Chegade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Oct;6(5):1534-1544.e5.
109. Podboy AJ, Lavey C, Mara K, Geno D, Khana S, Ravi K, et al. Eosinophilic Esophagitis Is Rarely Continually Symptomatic 10 Years After an Initial Treatment Course in Adults. *Dig Dis Sci*. 2019 May 7;
110. Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, Estores D, Richter JE. The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc*. 2014 Oct;80(4):592–8.
111. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, Dellon ES. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017 Oct;86(4):581-591.e3.
112. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Causes and Outcomes of Esophageal Perforation in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;51(9):805–13.

113. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodríguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2011 Feb;24(2):E11-15.
114. Kochar T, Dhingra PS, Khaliq MF, Mcjunkin B. Eosinophilic esophagitis presenting with spontaneous esophageal rupture: a case report. *J Med Case Reports*. 2019 Sep 3;13(1):275.
115. Issa D, Alwatari Y, Smallfield GB, Shah RD. Spontaneous transmural perforation in eosinophilic esophagitis: RARE case presentation and role of esophageal stenting. *J Surg Case Rep*. 2019 Jun;2019(6):rjz190.
116. Tariq T, Rizvi A, Badwal K, Eke R. Spontaneous Intramural Esophageal Rupture: An Uncommon Presentation of Eosinophilic Esophagitis Requiring Endoscopic Clipping. *ACG Case Rep J*. 2018;5:e66.
117. Fischer A, Höppner J, Richter-Schrag H-J. First successful treatment of a circumferential intramural esophageal dissection with perforation in a patient with eosinophilic esophagitis using a partially covered self-expandable metal stent. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Feb;25(2):147–50.
118. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://www.snfge.org/content/validation-en-langue-francaise-dun-questionnaire-dhypersensibilite-oesophagienne-chez-des>
119. Chang JW, Olson S, Kim JY, Dolan R, Greenson J, Sanders G, et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2019 Jun 7;
120. Lin SK, Zhang S, Kalra N, Ghaffari G. Challenges in managing patients referred for eosinophilic esophagitis: A telephone survey and retrospective review. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1;39(6):449–55.

7 Annexes

GERDQ



Pensez à vos symptômes au cours des 7 derniers jours...

	0 Jamais	1 Un jour	2 2-3 jours	3 4-7 jours
A quelle fréquence avez-vous présenté une sensation de brûlure derrière le sternum (brûlures œsophagiennes) ?				
A quelle fréquence avez-vous présenté des remontées gastriques (liquides ou aliments) jusque dans la gorge ou la bouche (régurgitations)?				
A quelle fréquence avez-vous présenté des douleurs au niveau de l'estomac ?				
A quelle fréquence avez-vous présenté des nausées?				
A quelle fréquence avez-vous présenté des difficultés pour dormir en raison de vos brûlures de l'œsophage ou de vos remontées ?				
A quelle fréquence avez-vous pris pour vos brûlures œsophagiennes ou vos remontées des médicaments autres que ceux qui vous ont été prescrits par votre médecin (tels que Rennie, Gaviscon, Maalox, Xolaam, Esoxx...)?				

Questionnaire court œsophage – Dysphagie

Nous souhaiterions vous poser quelques questions concernant vos difficultés à avaler (dysphagie) au cours des 30 derniers jours, des 6 et des 12 derniers mois. Pensez aux symptômes que vous avez ressentis et choisissez la meilleure réponse.

Au cours des **14 derniers jours**, en moyenne, à quelle fréquence avez-vous ressenti les symptômes suivants ? Si votre réponse est entre 2 catégories, faites le choix qui vous paraît le meilleur. Si vous êtes incapable de manger le type d'aliment concerné, cochez la case « Je ne peux pas manger cela ».

Approximativement combien de fois au cours des **12 derniers mois** avez-vous :

- Présenté un blocage d'aliments dans la gorge ou l'œsophage ?

Présenté un blocage d'aliments dans la gorge ou l'œsophage pendant plus de 30 minutes ?

Consulté aux urgences pour des aliments bloqués dans la gorge ou l'œsophage ?

	<i>Je ne peux pas man- ger cela</i>	<i>0 Rare- ment /Jamais</i>	<i>1 Une ou 2 fois par mois</i>	<i>2 1 ou 2 fois par se- maine</i>	<i>3 3 à 5 fois par se- maine</i>	<i>4 Tous les jours ou presque tous les jours</i>	<i>5 Plu- sieurs fois par jour</i>
Difficulté pour manger des aliments solides (viande, pain, légumes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Difficulté pour manger des aliments "mous" (yaourt, crème, compote...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Difficulté pour avaler des liquides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur en avalant	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toux ou sensation d'étouffement lors de la déglutition de solides ou de liquides	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8 Serment Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

RESUME

Prise en charge de l'Œsophagite à Eosinophiles chez adulte : Etude d'une cohorte bordelaise

E Meunier, E Chabrun, P Rivière, F Poullenot, F Zerbib

Introduction : L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une inflammation chronique de l'œsophage localement immuno-médiée caractérisé par des symptômes ; dysphagie ou impaction alimentaire (IA) le plus souvent et une infiltration histologique en éosinophile. Cette pathologie dont la physiopathologie est incomplètement comprise évolue vers la fibrose. Les objectifs thérapeutiques sont le soulagement des symptômes et la rémission histologique. Cette étude présente le taux d'obtention de la rémission histologique dans la première cohorte française d'adultes atteints d'EoE.

Patients et Méthode : Etude transversale chez des patients adultes dont le diagnostic de EoE a été porté dans notre centre entre 2011 et 2019. Les symptômes actuels sont recherchés par les questionnaires GERQD et un questionnaire court de dysphagie. Les données démographiques et le parcours médical du patient étaient reconstitués en rétrospectif sur dossier.

Résultats : 67 patients ont été inclus, dont 76,1% homme, avec un âge moyen de 40 ans et un suivi de 4 ans (Ext 0-14). Avant le diagnostic, 30% avait eu une endoscopie avec en moyenne 1,45 endoscopie/patient et 26% pour une impaction alimentaire (IA). Le diagnostic était porté dans 53% à la suite d'une consultation et dans 47% des cas à la suite d'une IA avec un délai moyen de 5,7 ans et 4,4 ans respectivement. En moyenne 5,3 biopsies par endoscopie étaient prélevées avec un protocole conforme aux recommandations européenne dans 38% des cas. Un contrôle endoscopique était réalisé dans 67%, dans un délai moyen 19,2 mois. 19% ont eu une dilatation œsophagienne avec en moyenne 2,5 dilatations/personnes. On compte deux perforations œsophagiennes sur IA. Aux dernières nouvelles, 48% des patients suivait un traitement (IPP et/ou corticoïdes et/ou régime). 28% des patients étaient asymptomatiques, 28% déclaraient un évènement marquant (blocage > 30 min et/ou passage aux urgences dans les 12 derniers mois) et 22% étaient symptomatiques au moins 1 fois par mois. Une rémission histologique est obtenue chez 33% des patients. Il ne semble pas exister de différence en termes de symptômes entre les patients adhérant à un traitement, ni sur les patients en rémission histologique.

Conclusion : Cette étude montre que le délai diagnostique de l'EoE est long, et que la rémission histologique n'est confirmée que chez une minorité de patients. Un tiers des patients n'a pas d'endoscopie de contrôle et moins de la moitié suivent un traitement au long court. Ces patients peu symptomatique et/ou de façon très épisodique rendent le suivi difficile. Des progrès doivent être dans la prise en charge de ces patients pour éviter le développement de lésions fibrosantes œsophagiennes et de complications.

DISCIPLINE : Médecine-Hépatogastro-entérologie

MOTS-CLEFS : Eosophagite éosinophile ; Rémission histologique ;

UFR : UNIVERSITE DE BORDEAUX-UFR SCIENCES MEDICALES

