

ENTÉROPATHIES ÉOSINOPHIQUES

Johannes Spalinger, Pascal Müller

Traduction Rudolf Schlaepfer



Johannes Spalinger

Entéropathie éosinophilique et intolérances alimentaires non IgE-médiées

Lors de douleurs abdominales, de troubles digestifs mais aussi de symptômes non gastro-intestinaux, souvent des aliments sont considérés comme étant des déclencheurs possibles, sans qu'on puisse le prouver par des analyses allergologiques. On distingue en principe deux types de réactions à des aliments, d'une part les intolérances alimentaires, pour lesquelles on ne dispose pas de tests spécifiques, d'autre part les allergies alimentaires IgE-médiées mises en évidence par des analyses biologiques spécifiques.

Contrairement aux allergies alimentaires IgE-médiées, les symptômes des réactions à des aliments non IgE-médiées apparaissent typiquement avec un retard de souvent plusieurs heures voire jours après l'ingestion de l'aliment en question. Le diagnostic des syndromes de réactions d'hypersensibilité à des aliments est donc purement clinique et se base sur l'anamnèse, les symptômes et le lien possible avec un aliment.

Parmi les réactions aux aliments, les entéropathies éosinophiliques revêtent d'une importance particulière.

Dans cet article on aborde la classification, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des entéropathies éosinophiliques, avec accent sur les intolérances alimentaires non-IgE-médiées, comme les différentes formes d'intolérance au lait de vache et aux protéines alimentaires du nourrisson, l'œsophagite à éosinophiles et d'autres entéropathies éosinophiliques de l'enfant.

Entérocolite allergique/éosinophiliques du nourrisson

En principe on en distingue trois formes¹⁾, apparaissant déjà pendant les premiers mois de vie voire même avant l'introduction des compléments alimentaires (cf. tableau 1):

1. FPIAP: proctocolite allergique induite par des protéines alimentaires (food protein induced allergic proctocolitis)

	FPIAP (food protein induced allergic proctocolitis)	FPE (food protein induced enteropathy)	FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome)
Symptômes principaux		Diarrhée chronique	Vomissements répétés, épisodes aigus de type choc hypovolémique
Âge de prédilection	1 ^{er} jour à 6 mois	Jusqu'à l'âge de 2 ans	1 ^{er} jour jusqu'à 1 an
Principaux aliments responsables	Lait, soja	Inconnus	Lait, soja, riz
Sensibilisations multiples	40% lait, soja	Rares	> 50% lait/soja chez > 35% plus qu'un aliment
Alimentation lors des premiers symptômes	> 50% allaitement exclusif	Lait pour nourrissons	Lait pour nourrissons
Pronostic, guérison prévisible à l'âge de	1 – 2 ans	1 à 3 ans	> 3 ans

Correspondance:
johannes.spalinger
@luks.ch

Tableau 1. Entérocolites allergiques/ éosinophiliques du nourrisson

Formation continue

2. FPE: entéropathie induite par des protéines alimentaires (food protein enteropathy)
3. FPIES: syndrome d'entérocolite induit par des protéines alimentaires (food protein induced enterocolitis syndrome).

FPIAP

La proctocolite allergique du nourrisson induite par des protéines alimentaires (FPIAP) a une prévalence d'environ 0.16% et est considérée comme étant un phénomène passager au pronostic favorable. La présence de sang dans les selles, qui disparaît 1-2 semaines après la suppression de la protéine responsable, en est le symptôme principal. Les saignements apparaissent généralement pendant les premières 2-8 semaines de vie, dans des cas isolés déjà peu après la naissance et chez 80% des nourrissons avant l'âge de six mois. La physiopathologie de la FPIAP n'est pas claire. Il semble se produire une réaction immunologique locale. L'aspect typique est celui d'une hyperplasie nodulaire marquée à la colonoscopie et d'une éosinophilie de la muqueuse colique. Des études récentes suggèrent que la modification du microbiome pourrait être un facteur décisif.

Signes cliniques: le signe majeur de la FPIAP est la présence de sang dans les selles – avec ou sans mucus – chez un nourrisson qui prospère normalement. On observe rarement de la diarrhée et les symptômes se développent en général lentement. La FPIAP se manifeste tant chez des nourrissons allaités que nourris avec du lait artificiel (à base de lait de vache ou de soja). Le lait de vache semble être la cause la plus fréquente, suivi du soja et de l'œuf. Une étude montre que les symptômes disparaissent chez 65% des nourrissons allaités après la suppression du lait de vache, de l'œuf chez 19%, du maïs chez 6% et du soja chez 3%; chez 5% des nourrissons plusieurs aliments en sont responsables.

Diagnostic: les saignements dans les selles disparaissent chez un nourrisson apparemment en bonne santé après avoir supprimé la protéine alimentaire suspectée. Une charge probatoire avec des protéines de lait de vache intactes est recommandée après 2-4 semaines d'exclusion. Les analyses allergologiques, qui ne sont pas indiquées de routine, sont négatives, de même le prick-test et les tests de sensibilisation IgE-médiés.

Diagnostic différentiel: colite idiopathique transitoire du nouveau-né, fissures anales, entérocolite nécrosante, infections, obstructions gastro-intestinales et troubles de la coagulation.

Traitement

Suppression des allergènes: l'intervention consiste typiquement à éliminer les protéines bovines dans l'alimentation maternelle et/ou le changement vers un lait de formule extensivement hydrolysé. Les saignements visibles disparaissent généralement dans les 3-4 jours, au plus tard après deux semaines. On recommande de continuer l'allaitement même si les sa-

ignements persistent après l'élimination du lait de vache dans l'alimentation maternelle. Dans ces cas on envisage l'élimination d'autres aliments, comme le soja, l'œuf, le blé ou le riz, tout en documentant les symptômes. Si malgré une élimination large de déclencheurs potentiels les saignements persistent, il faut tenir compte du fait que chez un nourrisson par ailleurs en bonne santé, les saignements peuvent s'arrêter spontanément même sans modification de l'alimentation maternelle. Si le nourrisson reçoit du lait infantile, on recommande en première ligne des laits artificiels à hydrolyse extensive et, en absence d'amélioration, de changer pour un lait à base d'acides aminés^{2,3}.

Réintroduction de l'alimentation: dans la plupart des cas la réintroduction est possible avant la fin de la première année de vie. En cas de réapparition des symptômes un nouvel essai n'est recommandé qu'après 6 (12) mois. En absence d'indices anamnestiques pour une réaction immédiate préalable, la réintroduction des aliments peut se faire à domicile.

Pronostic: la maladie est généralement auto-limitée et le pronostic favorable. Seule une minorité des nourrissons récidive ou développe une allergie IgE-médiée au lait de vache ou à d'autres aliments.

On peut s'attendre au développement d'une tolérance à l'âge de un à trois ans. Le pronostic semble être favorable, notamment chez l'enfant allaité, lorsque les symptômes apparaissent tôt et l'anamnèse ne révèle pas d'atopies.

FPE

La prévalence de l'entéropathie induite par des protéines alimentaires (FPE) n'est pas connue. La maladie se présente généralement peu de semaines après l'introduction d'un lait infantile à base de lait de vache, typiquement pendant les premiers un à deux mois de vie, rarement après 9 à 24 mois. La physiopathologie de l'FPE n'est pas connue.

Signes cliniques: les signes principaux de l'FPE sont une diarrhée chronique associée à un retard de croissance dû à la malabsorption, aux vomissements, à une anémie et une hypoalbuminémie. Ces symptômes peuvent apparaître quelques heures et jusqu'à 4 semaines après l'ingestion des protéines alimentaires incriminées.

Diagnostic: allergie alimentaire associée à une diarrhée chronique, malabsorption et mise en évidence d'une entéropathie éosinophilique. Il n'existe pas de test ou analyse spécifiques. Le prick-test et les IgE spécifiques ne livrent en général pas de résultats utiles. Les déclencheurs les plus fréquents sont le lait de vache, le soja, le blé, la viande de bœuf, la banane et l'œuf. Le diagnostic d'FPE est confirmé par la biopsie intestinale. Typiquement on constate des villosités altérées, une hyperplasie des cryptes, des infiltrations inflammatoires ainsi qu'une hyperplasie lymphonodulaire et une multiplication des lymphocytes intra-épithéliaux. Et finalement l'FPE sera confirmée

par une carence probatoire suivie d'une réintroduction de la protéine alimentaire suspectée.

Traitement: le lait de vache, le soja, l'œuf, le blé ou d'autres aliments suspects sont éliminés de l'alimentation. La réintroduction se fait après un test de charge, effectué à domicile. Les symptômes apparaissent en général 3 jours à 3 semaines après l'ingestion. On recommande des conseils diététiques professionnels afin de garantir une alimentation équilibrée et adaptée à l'âge et éviter des restrictions inutiles.

Pronostic: dans la plupart des cas le pronostic est favorable, typiquement l'intolérance alimentaire s'amende à l'âge de 1-3 ans. Néanmoins des cas d'FPE chronique sont connus, pouvant persister jusqu'à l'âge scolaire.

FPIES

Les signes cliniques majeurs de cette forme sévère du syndrome d'entérocolite induit par des protéines alimentaires (FPIES) sont des vomissements répétitifs associés à un état général parfois dangereusement réduit. D'autres symptômes sont présentés dans le *tableau 1*. Chez le jeune nourrisson, les déclencheurs sont surtout le lait de vache ou de soja; après l'introduction des compléments alimentaires, de nombreux autres aliments entrent en ligne de compte, comme les céréales, l'avoine, le riz, le poisson, l'œuf ou la volaille. Des protéines étrangères dans le lait maternel ne déclenchent pour ainsi dire jamais une FPIES. Les plus grands dangers de la FPIES sont le choc hypovolémique et les vomissements persistants. L'apport rapide de liquide intraveineux et une surveillance étroite dans un entourage adéquat (soins intensifs) sont alors décisifs.

Pronostic: la plupart des nourrissons avec une FPIES développent une tolérance aux protéines de lait de vache avant l'âge de deux ans, et à l'âge de 3-5 ans on peut s'attendre à une tolérance alimentaire plus large.

Œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles (EoE, eosinophilic esophagitis) fait partie des réactions alimentaires non IgE-médiées⁵. Les premières descriptions de la maladie remontent à la fin des années 1970, en tant qu'entité clinico-pathologique l'EoE n'a été reconnue que dans les années 1990. Dans les populations occidentales on évalue la prévalence à 1-4 patients pour 10'000 habitants, plusieurs études montrant ces dernières années une incidence croissante. Les patients avec une EoE sont plus souvent de sexe masculin (70-80%), le pic d'âge lors du diagnostic se situe à l'adolescence et jeune âge adulte. Plus de 50% ont d'autres affections allergiques, rhino-conjonctivite, asthme ou eczéma p.ex., et plus des trois quarts ont une anamnèse positive d'atopies.

Du point de vue pathogénèse on discute des interactions entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Comme pour l'eczéma et l'asthme

bronchique, chez l'EoE on trouve aussi une réponse immunologique Th2-médiée, avec une expression IL-5 et IL-13 élevée. Le peptide éotaxine joue un rôle clé dans le recrutement des éosinophiles.

Symptômes cliniques et diagnostic: la présentation clinique varie fortement avec l'âge. Chez le nourrisson et le petit enfant, les difficultés alimentaires, les vomissements ou le reflux sont au premier plan. Au jeune âge scolaire il s'agit plutôt de nausées, de douleurs rétrosternales ou épigastriques. À un âge plus avancé la dysphagie pour les aliments solides et secs devient le symptôme principal⁶. Les patients développent néanmoins rapidement des stratégies pour l'éviter, en écartant les aliments en question, en mangeant très lentement ou en s'aidant avec de l'eau pour avaler le bolus alimentaire. Les symptômes typiques doivent donc être recherchés par une anamnèse minutieuse. Une situation aiguë peut se présenter par bourrage du bolus dans l'œsophage, le plus souvent suite à l'ingestion de viande ou saucisse.

Cliniquement l'EoE n'est pas facile à différencier d'un reflux gastro-œsophagien. On évoquera l'EoE en présence d'une dysphagie ou lorsque les symptômes de reflux ne s'amendent pas ou que partiellement suite au traitement par des antiacides.

La *figure 1* résume l'algorithme diagnostique en cas de suspicion clinique d'EoE, qui est par ailleurs une indication à l'endoscopie⁸. Macroscopiquement on constate des sillons longitudinaux, une muqueuse diffusément fragile à l'aspect de papier-crêpe ou mouchetée de tâches blanchâtres, pouvant être confondue avec une œsophagite à candida. À l'histologie cela correspond à des micro-abcès de granulocytes éosinophiles. Plus rarement pendant l'enfance, l'œsophage peut prendre un aspect ondulé, avec de multiples anneaux, lui donnant un aspect trachéiforme.

Des aspects endoscopiques typiques sont présentés dans la *figure 2*. Les critères diagnostiques histologiques exigent une inflammation proximale et distale avec ≥ 15 éosinophiles par champ visuel (high power field, hpf = agrandissement 400x). L'infiltration éosinophilique n'est par contre pas pathognomonique d'une EoE, plusieurs diagnostics différentiels devant être pris en considération⁶.

Vu la forte prévalence d'allergies alimentaires et la sensibilisation fréquente aux aéroallergènes, il semble évident de procéder à des investigations allergologiques. L'EoE n'étant pas due à une réponse immunitaire IgE-médiée classique, il n'existe pas de batterie de tests standardisée ni de consensus concernant l'interprétation thérapeutique des tests allergologiques⁷.

Traitement

L'EoE est en principe une affection inflammatoire chronique, des cas isolés de rémission spontanée ayant été décrits. Le traitement devrait inclure, outre le soulagement des symptômes, la prévention des complications, comme l'impaction du bolus alimentaire ou

Formation continue

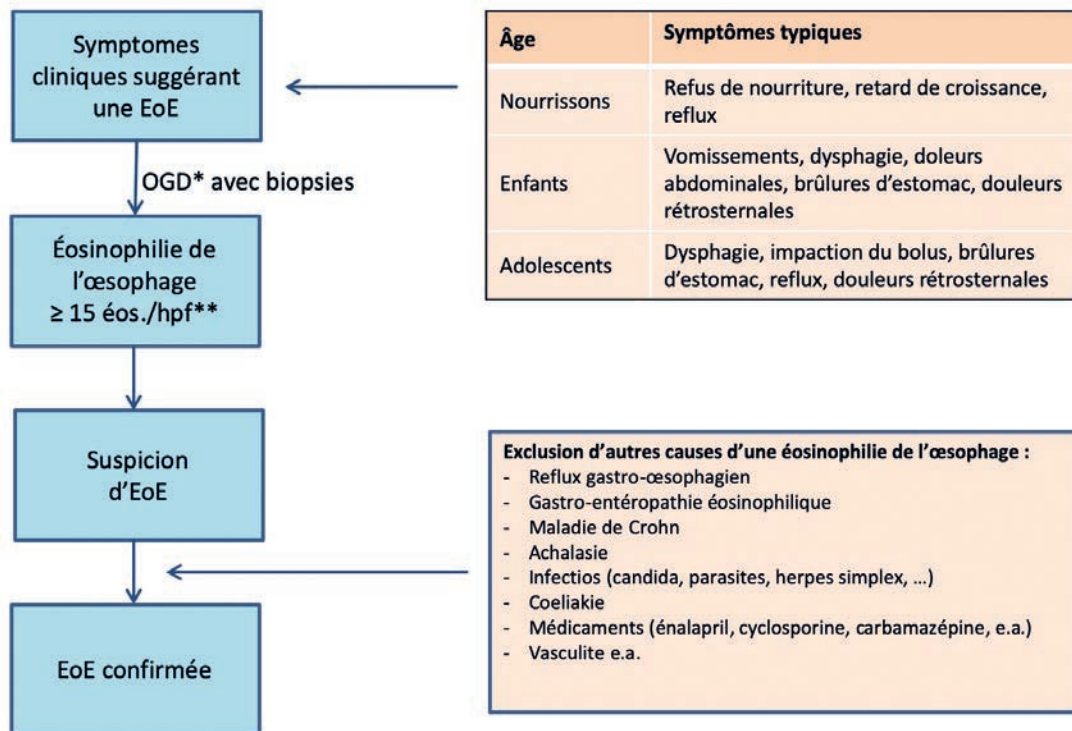


Figure 1. Algorithme diagnostique lors d'une suspicion d'EoE (adapté d'après Spergel JM, et al. Allergy 2020 Jan [Epub ahead of print])

* OGD (oesophago-gastro-duodénoscopie)

** hpf (high power field: champ visuel avec agrandissement maximal au microscope optique)

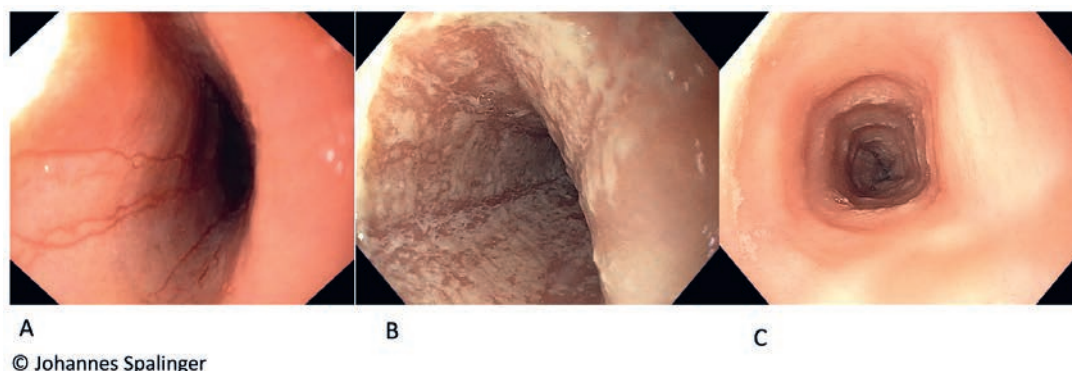


Figure 2. Aspects endoscopiques de l'EoE

le remodelage fibreux de l'œsophage. Généralement on introduit un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) hautement dosés pendant 8 semaines, afin de détecter le sous-groupe des EoE IPP-répondants, qui représentent, selon les études, 10 à 30% des cas⁶). Pour les EoE «classiques» on dispose en principe de deux approches thérapeutiques: le traitement nutritionnel avec carence d'aliments et le traitement médicamenteux anti-inflammatoire.

Le traitement nutritionnel fondé sur un régime élémentaire (aliments liquides exclusivement, protéines hydrolysées jusqu'aux acides aminés) obtient chez plus de 90% des patients une rémission clinique et histologique⁷). La réalisation se heurte pourtant chez les patients plus âgés à l'acceptation de cette forme de traitement. Une approche empirique consiste à éviter les allergènes alimentaires connus. Pendant l'enfance il s'agit du lait de vache, du blé, du soja, des

cacahuètes, de l'œuf et du poisson. À partir de là se sont établis plusieurs types de régimes d'élimination empiriques, dont les avantages et désavantages sont à discuter au cas par cas avec les patients. La *six food elimination diet* consiste en une élimination stricte des six groupes d'aliments mentionnés pendant 6-8 semaines, suivie d'une endoscopie pour vérifier le succès thérapeutique. Suit l'introduction séquentielle des différentes catégories d'aliments toutes les 6-8 semaines. Cela nécessite de multiples endoscopies. Apparaît plus praticable la *two food elimination diet* (exclusion de lait de vache et blé), mais avec un taux de réponse moins favorable. Ces régimes d'élimination étant toujours grevés, pendant l'enfance, du risque de dé- ou malnutrition, l'accompagnement par un professionnel qualifié s'impose.

Les corticostéroïdes systémiques ont un taux de rémissions excellent, comparable à celui du régime

élémentaire, mais ne sont indiqués, en raison de leurs effets indésirables, que dans peu de situations cliniques, p.ex. lorsqu'est souhaité un effet thérapeutique rapide. Il a été démontré très tôt déjà que le traitement topique par stéroïdes (avalés) est une option efficace avec nettement moins d'effets secondaires⁶⁾. Entre temps s'est établi, en alternative à l'élimination alimentaire, le traitement topique par budénoside, pendant la petite enfance au moyen d'une suspension visqueuse, à l'adolescence sous forme de comprimés orodispersibles (Jorveza®), néanmoins admis en Suisse qu'à partir de l'âge de 18 ans.

De nombreuses questions concernant l'EoE restent à ce jour sans réponse. Il n'est p.ex. pas clair quels patients développent, en absence de traitement, des complications à long terme. L'endoscopie exigeant notamment chez les patients pédiatriques toujours une narcose, un marqueur non-invasif de l'activité pathogène est urgemment souhaité. Par ailleurs les recommandations concernant le traitement médicamenteux à long terme ne sont pas explicites.

Entéropathie éosinophiliques rares

Parmi les entéropathies éosinophiliques non œsophagiennes il faut mentionner la gastrite, la gastroentérite et la colite éosinophiliques⁴⁾ (tableau 2). Outre la multiplication des granulocytes éosinophiles, le tableau clinique inclut des symptômes gastro-intesti-

naux non-spécifiques comme des douleurs abdominales, des vomissements et l'absence de prise de poids. Bien que la physiopathologie de ces maladies ne soit pas élucidée, on a recours, par analogie aux autres pathologies éosinophiliques, aux restrictions diététiques, aux stéroïdes topiques ou aux biomédicaments.

Littérature

- 1) Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE mediated gastrointestinal allergies in breastfed infants. *EAACI Position Paper. Allergy* 2020; 75:14-32.
- 2) Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy. *UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy* 2013;3(1):23.
- 3) Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1114
- 4) Naramore S, Gupta KG. Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders: Clinical Care and Future Directions. *JPGN* 2018;67: 318-321.
- 5) Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133(4):1342-63.
- 6) Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155(4):1022-33.
- 7) Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Jan; 58(1):107-18.
- 8) Spergel JM, Brown-Whitehorn TA, Muir A, et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Allergy* 2020 Jan 18. doi: 10.1111/all.14188. [Epub ahead of print]

	Gastrite éosinophilique	Gastroentérite éosinophilique	Colite éosinophilique
Âge de prédilection	Augmente avec l'âge	< 5 ans	Toutes les tranches d'âge
Sexe	F > M	F > M	F > M
Symptômes	Douleurs épigastriques, dyspepsie, vomissements, sensation de satiété rapide, aversion orale, troubles de croissance	Douleurs abdominales, dyspepsie, vomissements, hématurie, ballonnements, diarrhée	Douleurs abdominales, diarrhée et/ou constipation, saignements gastro-intestinaux distaux, crampes
Autres signes	Malabsorption, perte de poids, ulcérations, sténose du pylore	Malabsorption, anémie, entéropathie avec perte de protéines, invagination, troubles de la motilité	Entéropathie avec perte de protéines, saignements gastro-intestinaux, invagination, troubles de la motilité
Diagnostic différentiel	Ulcère peptique, infections, toxines, effets indésirables médicamenteux, vasculite, syndrome d'hyperéosinophilie		FPIES, maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Tableau 2. Formes rares d'entéropathies éosinophiliques

Auteurs

Dr. med. Johannes Spalinger, Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung Universitätskinderklinik Bern / Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Kinderspital, Luzerner Kantonsspital, Luzern
Dr. med. Pascal Müller, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.