

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 032/22

**OESOPHAGITES À ÉOSINOPHILES CHEZ L'ENFANT:
ASPECTS DIAGNOSTIQUES (CLINIQUE , ENDOSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUE)
(à propos de 10 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/01/2022

PAR

Mlle. Hiba Hammou

Née le 21 Septembre 1996 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Oesophagite - Éosinophiles - FOGD - Biopsies oesophagiennes - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme . EL YOUSFI MOUNIA	
Professeur de Gastro-entérologie	
M. OULMAATI ABDALLAH.....	
Professeur de Pédiatrie	

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX	6
TABLE DE FIGURE	7
INTRODUCTION GENERALE	9
HISTORIQUE	11
PHYSIOPATHOLOGIE	14
MATERIEL ET METHODE	25
I. Matériel	26
1.Type et population de l'étude	26
2.Critères d'inclusion.....	26
3.Critères d'exclusion	26
4.Considérations éthiques	27
5.Limites de l'étude	27
II. Méthodes	27
1. Fiche d'exploitation	28
RESULTATS	31
I. Observation type.....	32
II. Epidémiologie	36
1. Répartition selon l'âge	36
2.Répartition selon le sexe.....	37
III. Motif de consultation	38
IV. Antécédents.....	39
1. Antécédents personnels.....	39
2. Antécédents familiaux	40
V. Délai du diagnostic	40
VI. Répartition saisonnière.....	41

VII. Clinique	42
1. Signes fonctionnels.....	42
2. Signes physiques	42
VII. Paraclinique	43
1. NFS	43
2. Bilan allergologique	44
3. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale	45
4. Données histologiques	45
5. Autres examens complémentaires.....	46
IX-Tableaux récapitulatifs	47
DISCUSSION	49
I. Epidémiologie	50
1. Incidence- Prévalence	50
2. Le sexe.....	52
3. L'âge	53
II. Aspect Clinique	54
1. Délai du diagnostic	54
2. Répartition saisonnière	55
3. Les Antécédents	56
4. Les manifestations cliniques	63
5. Les investigations paracliniques.....	65
III. Diagnostic.....	77
IV. Prise en charge thérapeutique	81
CONCLUSION	87
RESUMES.....	89
BIBLIOGRAPHIE	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ANKRD27	: Ankyrin Repeat Domain 27
ATP	: Atopy patch test
CAPN14	: Calpain 14
CCL 18	: Chemokine (C–C motif) ligand 18
CCL 26	: C–C Motif Chemokine Ligand 26
CFG	: Champs à fort grossissement
CIM–9	: Classification internationale des maladies–9 ^{ème} révision
CRLF2	: Cytokine Receptor Like Factor 2
DA	: Dermatite atopique
DS	: Déviations standards
DSG1	: Desmogléine 1
DZ	: Dizygote
E	: Elevé
ECP	: Eosinophil cationic protein
ED	: Régime élémentaire
EED	: Régime d'élimination empirique
EoE	: Œsophagite à éosinophiles
EPO	: Eosinophil Peroxidase
EST	: Esophageal string–test
F	: Fille
FC	: Fréquence cardiaque
FDA	: Food and drug administration
FLG	: Filaggrine
FOGD	: Fibroscopie oeso–gastro–duodénale
FR	: Fréquence respiratoire
G	: Garçon
GB	: Globules blancs
HB	: Hémoglobine
HP	: Helicobacter Pylori
IC	: Intervalle de confiance

IgE	: Immunoglobulines E
IL	: Interleukine
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
LRRC31	: Leucine Rich Repeat Containing 31
LRRC32	: Leucine Rich Repeat Containing 32
MBP	: Major basic protein
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MZ	: Monozygote
N	: Normal
NFS	: Numération formule sanguine
OR	: Odds ratio
PLQ	: Plaquettes
RGO	: Reflux gastro-oesophagien
SFED	: Régime d'élimination des six aliments
SNP	: Polymorphisme d'un seul nucleotide
SPT	: Skin prick test
STAT6	: Signal transducer and activator of transcription 6
T°	: Température
TA	: Tension artérielle
TED	: Régime d'élimination ciblé
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TH	: T helper
TOGD	: Transit oeso-gastro-duodéal
TSLP	: La lymphopoiétine stromale thymique
VCAM-1	: Vascular cell adhesion protein 1

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents gènes à risque de l'EoE

Tableau 2 : Les autres pathologies associées à l'EoE

Tableau 3 : Données de la taille et du poids chez nos patients

Tableau 4 : Valeurs des taux élevés des polynucléaires éosinophiles de nos patients

Tableau 5 : Valeurs des taux élevés des IgE de nos patients

Tableau 6 : Résultats de l'aspect macroscopique à l'endoscopie chez nos patients

Tableau 7 : Résultats des autres examens complémentaires

Tableau 8 : L'âge moyen de l'EoE selon les séries

Tableau 9 : Le délai du diagnostic de l' EoE selon les séries

Tableau 10 : Les manifestations cliniques de l'EoE selon les séries

Tableau 11 : Critères histologiques de l'EoE

Tableau 12 : Classification endoscopique des œsophagites à éosinophiles

Tableau 13 : Les options de première ligne pour le traitement de l'EoE pédiatrique

Tableau 14 : Résumé des différents régimes d'élimination

TABLE DE FIGURE

Figure 1 : Aperçu de la pathogenèse : Interaction entre l'environnement , la génétique, la réponse immunitaire et la barrière épithéliale.....	20
Figure 2 : Aperçu de la physiopathologie de l'EoE	23
Figure 3 : Courbe de croissance du patient A.E	33
Figure 4 : Aspect de trachéalisation de l'œsophage	35
Figure 5 : Les extrêmes d'âge dans notre série	36
Figure 6 : Répartition des patients suivant les tranches d'âge	36
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe	37
Figure 8 : Motif de consultation de nos patients	38
Figure 9 : Les antécédents personnels de nos patients	9
Figure 10 : Délai du diagnostic de l'EoE	40
Figure 11 : Répartition saisonnière du diagnostic de l'EoE	41
Figure 12 : Résultats des taux des polynucléaires éosinophiles sanguins chez nos patients	43
Figure 13 : Résultats des IgE totales de nos patients	46
Figure 14 : Estimations sommaires de la prévalence de l'EoE chez les enfants	50
Figure 15: Répartition des patients selon le sexe dans les différentes séries	52
Figure 16 : Fréquence de l'EoE chez les jumeaux dizygotes(DZ), monozygotes (MZ), chez les frères et sœurs et dans la population générale	57
Figure 17 : Graphique d'interaction de l'analyse cas-témoins pour l'allaitement maternel et le génotype de susceptibilité CAPN14	58
Figure 18 : L'évolution des manifestations cliniques selon l'âge	64

Figure 19 : Une corrélation significative a été établie entre la numération des éosinophiles sanguins et le taux moyen des éosinophiles œsophagien à l'aide du test des rangs de Spearman.....	65
Figure 20 : Patch vs Prick tests	68
Figure 21: Aspect endoscopique normale de la muqueuse œsophagienne (A) et de la ligne Z (B)	69
Figure 22 : Aspect de trachéalisation de l'œsophage	73
Figure 23 : Aspect de travées longitudinales de l'œsophage	73
Figure 24 : Muqueuse œsophagienne trachéalisé avec lésions blanchâtres punctiformes (A,B), dépôts blanchâtres au niveau de la muqueuse œsophagienne (C)	74
Figure 25 : Aspects histologiques de l'œsophage A :Aspect histologique normal B :EoE , C : EoE :superposition des éosinophiles , D :micros abcès	75
Figure 26 : L'algorithme de diagnostic de l'EoE	79
Figure 27: Esophageal string-test (EST)	80
Figure 28 : L'algorithme du traitement de l'EoE	86

INTRODUCTION

GENERALE

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une pathologie œsophagienne émergente dont la reconnaissance chez l'enfant et l'adulte s'est accrue ces dernières années.

C'est une maladie chronique d'origine allergique et dysimmunitaire. La physiopathologie de l'EoE est complexe faisant intervenir plusieurs facteurs génétiques et environnementaux et une réponse immunitaire anormale.

Les manifestations cliniques varient en fonction de l'âge, les symptômes communs comprennent des troubles de l'alimentation, des vomissements, des douleurs abdominales et la dysphagie.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale est nécessaire pour le diagnostic dans les cas où l'EoE est suspectée. Une variété de caractéristiques morphologiques a été décrite, les plus fréquents sont l'aspect pseudo-trachéal, les sillons longitudinaux et les dépôts blanchâtres.

Le diagnostic de l'EoE est confirmé par l'analyse histologique des biopsies de l'œsophage, la présence de ≥ 15 éosinophiles par champs est le critère de référence.

Le but de notre travail est d'analyser la symptomatologie, de discuter les différents examens biologiques, souligner l'importance de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale et de l'analyse histologique des biopsies pour la confirmation du diagnostic et de relater les difficultés de prise en charge dans notre contexte.

HISTORIQUE

L'identification de l'œsophagite à éosinophile (EoE), avec ses propres caractéristiques, a été décrite au début des années 1990. Avant cela, les descriptions des œsophagites à éosinophiles étaient des rapports de cas uniques et associés à une variété de troubles sans aucun modèle de pathologie spécifique [1].

En 1978, Landres et al [2] ont rapporté un cas isolé d'achalasie chez un patient adulte présentant une hypertrophie marquée du muscle lisse avec une infiltration éosinophilique de l'œsophage. Ils avaient conclu que cette infiltration éosinophilique de l'œsophage s'agissait probablement d'une variante du syndrome gastro-entérite-éosinophile qui prédisposait à un trouble moteur de l'œsophage.

De même, Münch et al [3] (1982) et Matzinger et Daneman [4] (1983) ont tous deux décrit des cas isolés d'éosinophilie œsophagienne avec dysphagie chez des patients adultes présentant une supposée gastro-entérite à éosinophiles.

Ce n'est qu'au début des années 1990, que les premières séries d'œsophagites à éosinophiles ont été décrites.

En 1993, une étude rétrospective a été menée par Attwood et al [5] où ils ont rapporté des cas de 12 patients adultes qui présentaient une dysphagie avec des infiltrats éosinophiliques très denses au niveau de l'œsophage, et ont dénommé ce syndrome : esophageal eosinophilia with dysphagia.

En 1994, Straumann et al [6], ont décrit une série de dix patients souffrant de dysphagie récurrente qui présentaient des modifications endoscopiques discrètes et de fortes concentrations d'éosinophiles épithéliaux et dont l'état s'est amélioré après la prise de stéroïdes et d'antihistaminiques. Ils ont appelé ce syndrome : idiopathic eosinophilic esophagitis.

Ces deux séries ont marqué le début d'une quête pour définir les principales caractéristiques cliniques et les approches thérapeutiques de l'EoE.

La première publication pédiatrique a été faite par Kelly et al [7] en 1995. Ils ont identifié 10 enfants qui ont été diagnostiqués sur des bases cliniques et histologiques comme ayant une EoE. Ces dix enfants présentaient des vomissements et des douleurs

abdominales, et une éosinophilie œsophagienne dense et avaient tous bien répondu aux préparations à base d'acides aminés.

Ces premières séries de cas ont été suivies d'une augmentation des publications consacrées à cette nouvelle entité qu'est l'EoE.

De 2003 à 2007, les travaux ont commencé à se concentrer sur l'aspect clinique de l'EoE. Les symptômes chez les enfants comprenaient des vomissements, des douleurs abdominales et des difficultés d'alimentation, tandis que les adultes présentaient surtout une dysphagie et, dans certaines circonstances, une douleur thoracique [8].

Les modèles endoscopiques de sillons linéaires, de crêtes circulaires et d'anneaux plus définis (trachéalisation) et la présence de micro-abcès blancs étaient tous des manifestations de l'EoE [9].

Des études rétrospectives détaillant les expériences avec l'élimination du régime alimentaire, les stéroïdes topiques et d'autres traitements sont apparues [8].

Malgré cette reconnaissance accrue, la problématique était de déterminer les critères nécessaires pour poser le diagnostic de l'EoE. Pour y remédier, la North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition a organisé le premier symposium international en 2007 [10] pour élaborer des recommandations de diagnostic et des approches thérapeutiques.

En 2008, 15 ans après la publication de la première série de cas, l'EoE a finalement obtenu une classification CIM-9 (classification internationale des maladies-9ème révision) : code 530.13.

Depuis lors, plusieurs autres guidelines ont été publiées, chacune avec des recommandations nouvelles et améliorées qui continuent de se fonder non seulement sur l'avis des experts, mais plus encore maintenant sur des études prospectives.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'EoE implique une interaction complexe entre la génétique, une forte influence de l'environnement et des stimuli antigéniques provenant d'aliments ou d'aéroallergènes [11].

I- Le rôle de la génétique

Différentes approches ont été adoptées pour identifier les gènes associés à l'EoE, notamment des études de gènes candidats et des études d'association pangénomique [12].

Les premières analyses de gènes candidats ont identifié des variants génétiques au niveau de CCL 26 (éotaxine 3), FLG (filaggrine), CRLF2 et DSG1 (desmogléine 1) comme gènes associés possibles (tableau 1) [12].

La première étude d'association pangénomique réalisée a permis d'identifier des variants de risque au niveau du locus 5q22, qui contient le gène TSLP (la lymphopoiétine stromale thymique), un gène que l'on trouve fréquemment dans les cas d'atopie. La TSLP est exprimée dans l'épithélium œsophagien dans l'EoE et a la capacité d'influencer différentes réponses immunitaires dans l'allergie [13].

D'autres études d'association pangénomique [13], [14] ont identifié des variants au niveau de CPN14, LRRC32/C11orf30, STAT6, TSLP/ WDR36 et ANKRD27 .

Tableau 1 : Les différents gènes à risque de l'œsophagite à éosinophile[12].

Gene	Identification	Proposed Function
Eotaxin-3	Single gene association	Chemotaxis for eosinophils and basophils
Filaggrin	Single gene association	Epidermal barrier-associated with eczema risk
TGFB1	Single gene association	Wound repair and remodeling
TSLP	Genome-wide association	Released in response to epithelial damage Associated with atopy and activation of Th2 responses
LRRC32	Genome-wide association	Controls TGF- β from T regulatory cells
ANKRD27	Genome-wide association	Trafficking of melanogenic enzymes
C11orf30	Genome-wide association	Increases risk for sensitization
Calpain14	Genome-wide association	Esophageal-specific, calcium-activated protease with ability to affect esophageal barrier function
STAT6	Genome-wide association	Activated by IL-4/IL-13 Drives expression of many genes in EoE

- La TSLP est libérée par les cellules épithéliales activées et joue un rôle important dans la promotion de la différenciation Th2 [12].
- LRRC32 joue un rôle dans l'expression de surface et la signalisation du TGF- β dans les fonctions de régulation des cellules T [15].
- Il a été démontré que C11orf30 augmente le risque de poly sensibilisation aux allergènes [16].
- STAT6 est le facteur de transcription activé par IL-4/IL-13 et facilite l'expression de nombreux gènes dans le transcriptome de l'EoE [17].
- La CAPN14 code pour une enzyme protéolytique spécifique de l'œsophage et est induite par l'IL-13. Contrairement à la TSLP, qui est associée à de multiples troubles allergiques, CAPN14 peut expliquer la spécificité tissulaire de la maladie œsophagienne dans l'EoE, car elle régule le DSG1 (desmoglein-1), perturbant ainsi la barrière épithéliale œsophagienne [18].
- LRRC31 régule les kallikréines, perturbant également les effets de la fonction de barrière épithéliale [15].

II– Facteurs de risque liés à la grossesse et à l'enfance

Il a été démontré que certaines expositions en début de vie confèrent un risque supplémentaire dans le développement de l'EoE [19].

Une récente étude rétrospective cas-témoins d'une cohorte d'enfants américains atteints d'EoE, réalisée par Jensen et al [19], a examiné l'association entre le développement de l'EoE et des facteurs liés à la grossesse et au cours de la période néonatale.

Le développement de l'EoE était positivement associé à un antécédent de fièvre maternelle durant la grossesse, un accouchement par césarienne, un allaitement maternel non exclusif et à la prise d'antibiotiques et d'un antiacide pendant l'enfance.

Ces résultats fournissent des preuves supplémentaires sur les facteurs de risque modifiables qui peuvent contribuer au développement de l'EoE et permettent de comprendre comment ces risques environnementaux peuvent interagir avec les variantes pathogènes héréditaires.

III– Le rôle de l'allergie

De multiples sources de données indiquent que l'étiologie allergique est un mécanisme sous-jacent de l'EoE [20]. L'hypersensibilisation aux allergènes cutanés, ingérés et/ou inhalés est probablement nécessaire à son développement [21].

Les patients atteints d'EoE présentent une incidence élevée de maladies atopiques concomitantes telles que l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique [22].

De nombreuses études ont montré que l'allergie alimentaire est un déclencheur commun de l'EoE, car les thérapies de restriction alimentaire ont été utilisées avec succès dans le monde entier comme options de traitement efficace [23]. Plusieurs rapports ont montré que les régimes élémentaires induisaient une rémission histologique chez les enfants atteints d'EoE [24]. Les aliments les plus souvent identifiés seraient le lait, l'œuf, le soja, le blé, l'arachide et le poisson [25].

IV– La réponse immunitaire

On pense aujourd'hui qu'un épithélium œsophagien dysfonctionnel chez des individus génétiquement prédisposés, lorsqu'ils sont exposés à des conditions environnementales appropriées, favorise une hypersensibilisation aux aliments et une réponse type Th2 [26]. L'exposition continue à l'antigène favorise une inflammation chronique qui conduit finalement à un dysfonctionnement de l'œsophage et à une fibrose [26].

1. Dérèglement immunitaire

Comme le nom de la pathologie l'indique, la muqueuse œsophagienne est infiltrée par un grand nombre d'éosinophiles

Les éosinophiles sont attirés par des facteurs migratoires tels que CCL 26 (éotaxine3) et TSLP qui sont surexprimés dans l'épithélium œsophagien [27].

De même, la production d'IL-33, une cytokine ayant de nombreuses fonctions redondantes par rapport à la TSLP, est augmentée dans l'épithélium des patients atteints d'EoE [26], et induit la production locale d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 [27].

L'IL-5 induit la croissance des éosinophiles et un facteur d'activation qui les incite à répondre à l'éotaxine 3, ce qui prolonge leur survie [27].

L'IL-13, une cytokine clé et la plus étudiée dans la pathogenèse de l'EoE, sa surexpression dans l'œsophage induit l'expression l'éotaxine 3 et la calpaïne 14, médiateurs connus de l'EoE.

Le gène de l'éotaxine 3 est induit, ce qui provoque un afflux d'éosinophiles dans les tissus [27].

Après leur transmigration, les éosinophiles libèrent de la peroxydase éosinophile (EPO), de la protéine cationique éosinophile (ECP) et de la protéine de liaison majeure (MBP), provoquant ainsi des lésions cellulaires directes et une perturbation de la barrière épithéliale.

Ils libèrent également de l'IL-9 qui contribue à la prolifération et à la différenciation des mastocytes qui sécrètent divers produits tels que des cytokines, des protéases, et nombre de ces produits entraînent un remodelage et une dysmotilité de l'œsophage, et secondairement une fibrose [28].

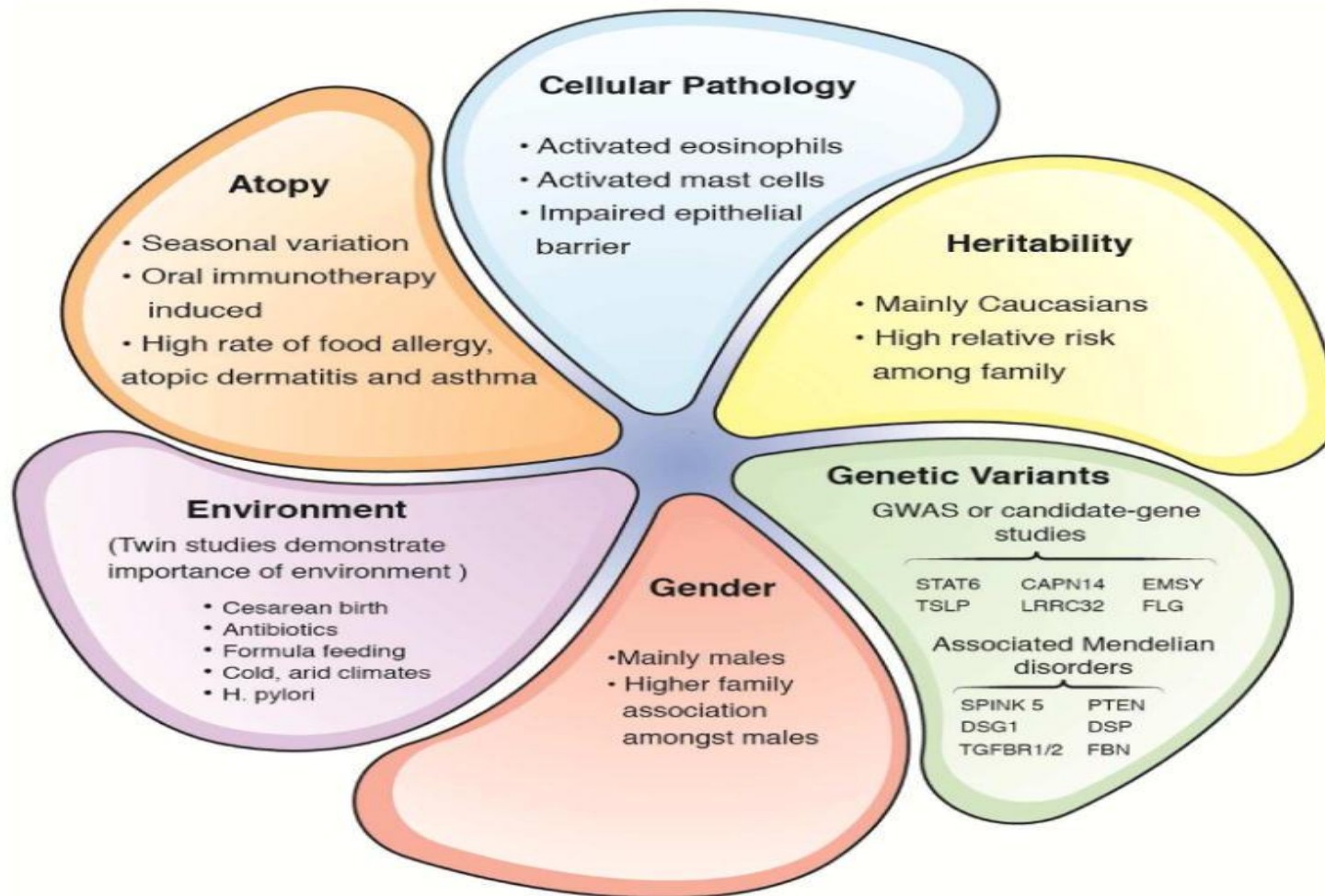


Figure 1 : Aperçu de la pathogénèse : Interaction entre l'environnement , la génétique , la réponse immunitaire et la barrière épithéliale[29]

2. Le dysfonctionnement de la barrière épithéliale [11]

L'œsophage humain est tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. La fonction de l'épithélium est de servir de barrière contre les micro-organismes, les antigènes alimentaires et les traumatismes mécaniques. L'intégrité de l'épithélium est maintenue par les connexions intracellulaires assurées par les jonctions serrées, les jonctions d'adhérence et les desmosomes.

La couche basale des tissus de l'œsophage des patients atteints d'EoE devient hyperplasique et son intégrité en tant que structure de barrière est altérée.

Il est important de noter, que des anomalies innées dans la formation de la barrière prédisposent à l'EoE, ce qui indique que des défauts intrinsèques y contribuent, du moins dans de rares cas.

Le dysfonctionnement de la barrière est associé à une altération du renouvellement de l'épithélium, les cellules basales hyperplasiques remplacent l'épithélium normalement différencié, ce qui conduit à une perte des marqueurs d'identité tissulaire. Ce processus est probablement médié par une expression accrue de la follistatine, un inhibiteur naturel de la signalisation de la protéine morphogénétique osseuse (BMP), entraînant une altération de la différenciation des cellules progénitrices basales.

Ce dysfonctionnement de la barrière pourrait faciliter le passage de molécules allergènes vers un microenvironnement génétiquement prédisposé.

D'un point de vue mécanique, CAPN14 est surexprimé par l'épithélium œsophagien chez les patients atteints d'EoE, et la stimulation de l'épithélium œsophagien par l'IL-13 entraîne une altération de la fonction de barrière et une surexpression de CAPN14. In vitro la surexpression de CAPN14 dans les cellules épithéliales de l'œsophage entraîne une diminution de la fonction de barrière et des changements architecturaux indiquant une altération de la barrière.

3. La fibrose

La fibrose et les sténoses œsophagiennes sont des caractéristiques chroniques de l'EoE [30].

De manière générale, la fibrose est corrélée à une augmentation de la rigidité de l'œsophage et à une hypertrophie musculaire. Au niveau moléculaire, les facteurs pro-fibrotiques et pro-angiogéniques tels que TGF β 1, IL-5, CCL-18, VCAM-1 et VEGF sont élevés dans l'EoE [31].

La fibrose peut être difficile à évaluer sur les biopsies car elles n'incluent pas toujours la lamina propria, où la fibrose peut être initialement plus importante.

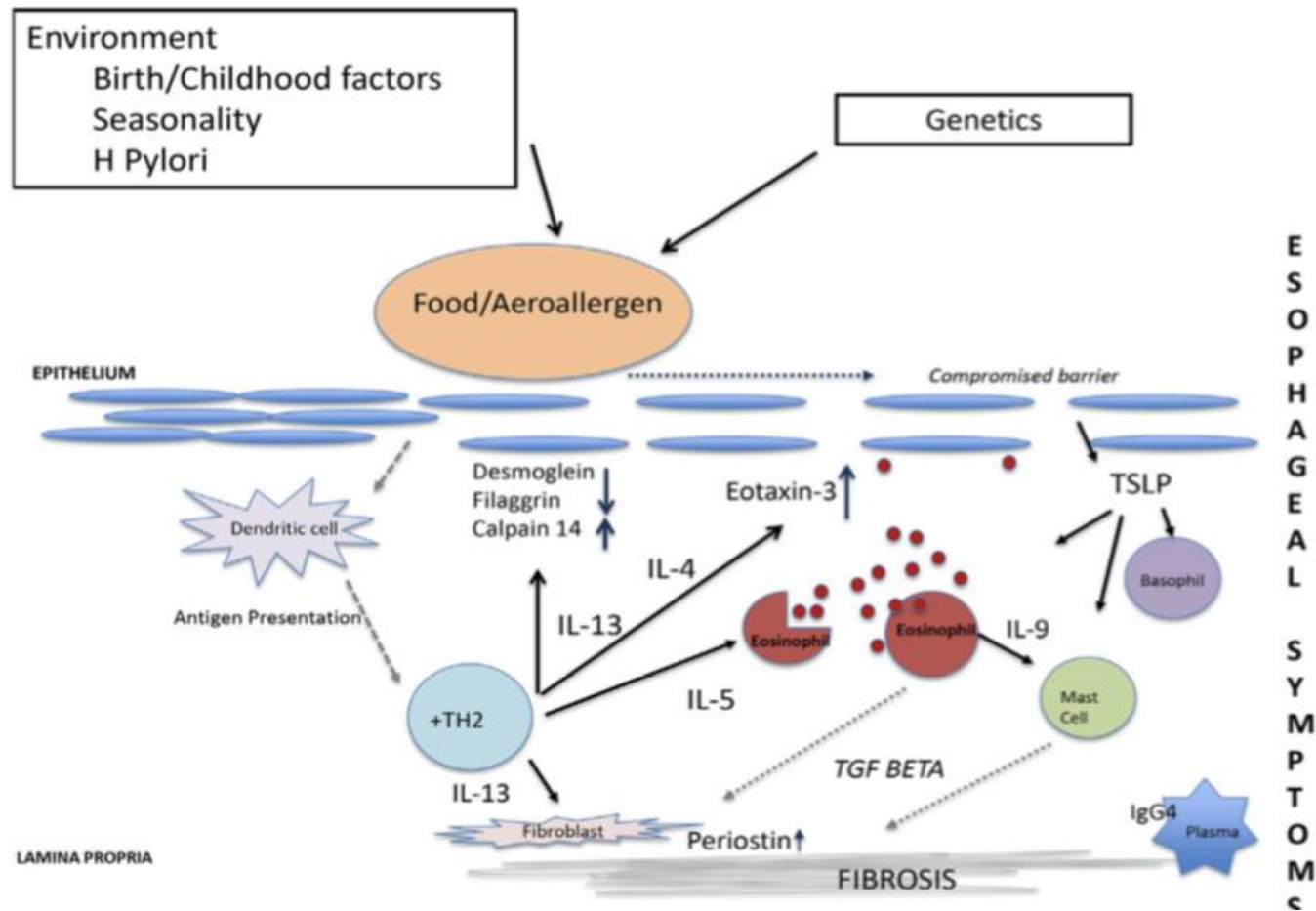


Figure 2 : Aperçu de la physiopathologie de l'EoE [12]

V– Pathologies associées à l'EoE [12]

L'EoE est notamment associée à plusieurs maladies génétiques (Tableau 2), en particulier les troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Loeys–Dietz et le syndrome d'Ehlers–Danlos, un dénominateur commun entre ces deux maladies est l'augmentation de la production et/ou de la signalisation du TGF- β , qui entraînerait une augmentation de la contractilité musculaire, du remodelage tissulaire et des réponses immunitaires de type Th2.

L'EoE est également associée à d'autres syndromes, notamment le syndrome tumoral hamartomateux PTEN (PHTS), les syndromes d'hyper-IgE et le syndrome de Netherton.

Tableau 2 : Les autres pathologies associées à l'EoE [32]

Mendelian disease associated with EoE	Genetic mutation	Plausible etiologic mechanism
Loeys–Dietz syndrome (LDS)	Mutations in transforming growth factor beta receptors 1 and 2 (TGFB1 and TGFB2, respectively)	Enhanced transforming growth factor beta (TGF- β) signaling
Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type	Unknown–other subtypes of Ehlers–Danlos syndrome are caused by mutations in collagen genes	Disrupted joint and skin development; increased activity of TGF- β due to altered binding by extracellular matrix
Severe atopy syndrome associated with metabolic wasting (SAM syndrome)	Homozygous mutations in desmoglein 1 (DSG1)	Disrupted epithelial barrier
Netherton's syndrome	Loss-of-function mutations in skin protease inhibitor, kazal type 5 (SPINK5)	Unrestricted protease activity of kallikrein 5 and 7 (KLK5, KLK7)
PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)	Mutations in phosphatase and tensin homolog (PTEN)	Inhibited regulation of the phosphatidylinositol-4, 5 biphosphonate3–kinase (PI3K) signaling pathway
Autosomal dominant hyper-IgE syndrome	Deleterious mutations in signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)	Dysregulated response to IL-6 and possibly IL-5
Autosomal recessive form of hyper-IgE syndrome	Loss-of-function mutations in dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)	Loss of T-cell homeostasis; lack of durable secondary antibody response against specific antigens

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

1. Type et population de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et analytique concernant 10 cas d'œsophagites à éosinophiles colligés sur une période de 8 ans de décembre 2013 à mars 2021 au sein de l'unité hépato-gastro-entérologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès.

Ces patients ont été suivis ou hospitalisés au service de pédiatrie ou adressés par des médecins pédiatres ou généralistes pour exploration de leurs symptômes digestifs.

2. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus :

- Les patients âgés de moins de 16 ans.
- Et dont l'analyse histologique des biopsies œsophagiennes a confirmé le diagnostic de l'œsophagite à éosinophiles.

3. Critères d'exclusion

Les patients dont les dossiers étaient incomplets ont été exclus de notre étude.

4. Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

5. Limites de l'étude

La principale limite de cette étude a résidé dans le recueil rétrospectif des données, certains éléments importants n'étaient pas mentionnés sur les dossiers, ce qui nous a conduit à solliciter les médecins traitants afin d'obtenir des informations complémentaires.

II. Méthodes

Pour chaque patient une fiche d'exploitation a été établie pour analyser les différentes données épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

Les données de cette étude ont été recueillies à partir des archives et registres de l'endoscopie de l'unité hépato-gastro-entérologie du service pédiatrique, épaulée par une recherche bibliographique électronique à l'aide des moteurs de recherche Pub Med, Science direct et autres.

Les éléments obtenus ont été saisis et analysés par le logiciel Excel, ce qui nous a permis de réaliser des statistiques dont les résultats ont été exprimés sous forme de diagrammes et /ou tableaux de fréquences regroupant le nombre des cas observés ainsi que leurs pourcentages.

1. Fiche d'exploitation

Pour la réalisation de ce travail, nous avons établi une fiche d'exploitation regroupant les éléments suivants :

IP :

Année :

Identité :

- 1- N° du dossier :
- 2- Nom et Prénom :
- 3- Age :
- 4- Sexe :
- 5- Fratrie :
- 6- Couverture Sanitaire :

Motif de consultation :

Antécédents :

1- Personnels :

- Déroulement de grossesse et accouchement :
- Développement psychomoteur :
- Vaccination :
- Allaitement maternel :
- Diversification alimentaire :
- Terrain d'atopie :
- Autres antécédents pathologiques :

2- Familiaux :

- Consanguinité :
- Terrain d'atopie :
- Cas similaires dans la famille :

Délai du diagnostic :**Répartition saisonnière du diagnostic :****Tableau clinique :**

1- Signes Fonctionnels :

- Vomissements :
- Douleurs abdominales :
- Dysphagie :
- Toux :
- Douleur thoracique :
- Perte de poids :

2- Signes physiques :

- Poidskgs.DS.....
- Taille..... cms.DS.....
- Etat de conscience :
- Etat d'hydratation :
- Constantes (TA, FR, FC, T°) :
- Etat des conjonctives :
- Examen abdominal :
- Examen pleuro-pulmonaire :
- Examen cardio-vasculaire :
- Autres :

Examens complémentaires :

1-NFS : - HB :
- GB :..... - Éosinophiles :
-PLQ :.....

2- Bilan allergologique :

-tests sanguins : - IgE totaux :.....
- IgE Spécifiques :.....

- tests cutanés :

3- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) :

4-Données Histologiques :

5-Autres : - Echographie abdominale :
- Transit oeso-gastro-duodéal (TOGD)
- PH-métrie :
- Sérologie HP :
- Sérologie maladie cœliaque :

RESULTATS

I. Observation type

Identité:

Il s'agit de l'enfant A.E, de sexe masculin, âgé de 11 ans, 2ème d'une fratrie de 3, issu d'un mariage non consanguin.

Motif de consultation :

Pour dysphagie

Antécédents:

Personnels

- **Grossesse** : suivie, de déroulement apparemment normale, menée à terme
- Accouchement** : par voie basse médicalisée
- **Période néonatale** : pas de notion de souffrance néonatale
- **Allaitement**: maternel exclusif jusqu'au sixième mois
- **Diversification alimentaire**: à partir du sixième mois
- **Vaccination** : bien vacciné selon le programme national d'immunisation
- **Développement psychomoteur** : bon développement psychomoteur
- **Autres antécédents pathologiques** : notion d'asthme depuis l'âge de 2 ans mis sous bêta-2 mimétiques

Familiaux: notion d'asthme chez le père

Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois de sa consultation, par l'installation de dysphagie associée à des douleurs abdominales épigastriques, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Examen clinique:**Examen général**

Enfant en bon état général, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, conjonctives normo-colorées.

Poids : 38kgs (+1DS) Taille : 147cm (+1DS)

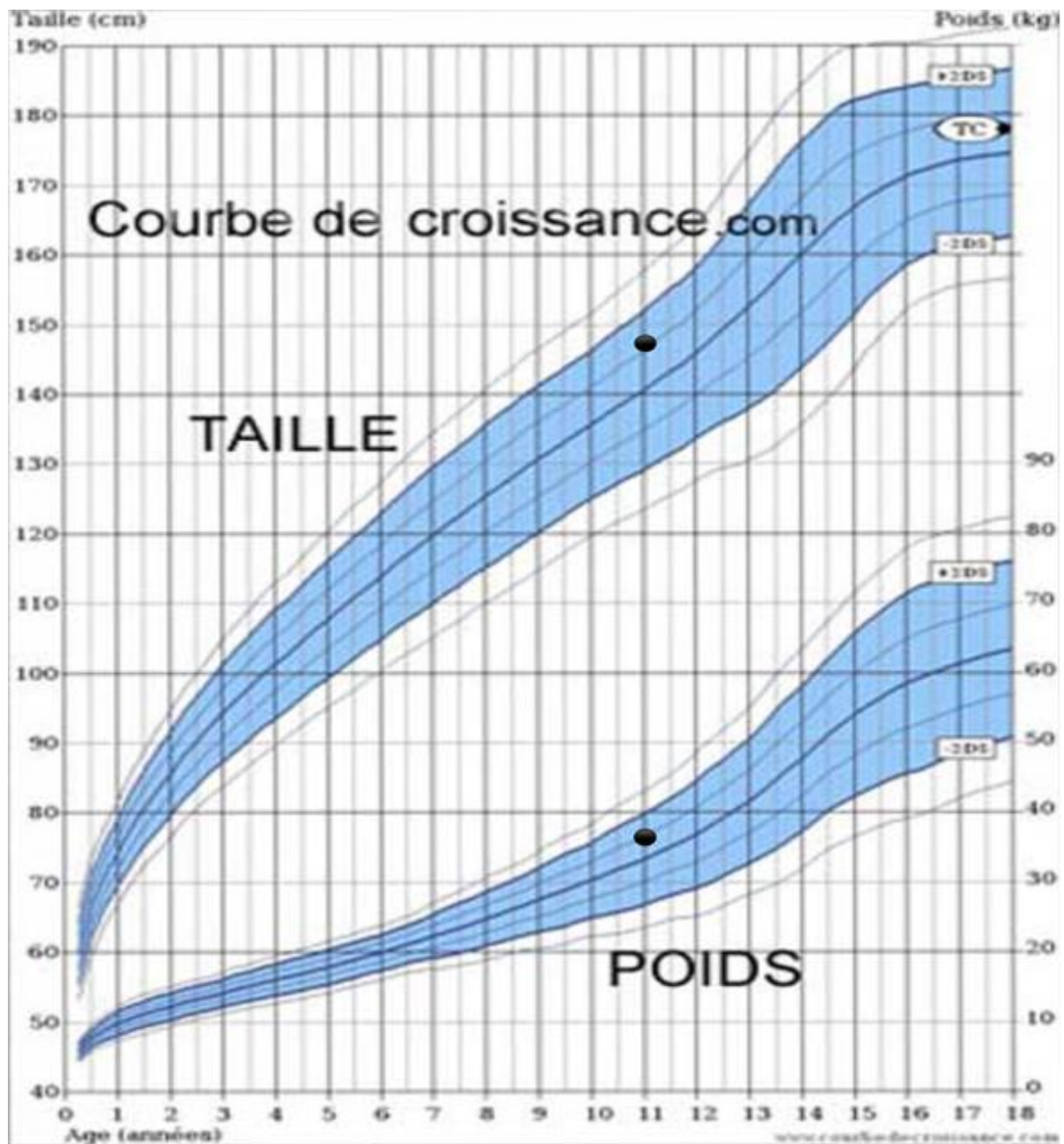


Figure 3 : Courbe de croissance du patient A.E

Examen abdominal:

Abdomen souple

Pas de sensibilité ni de défense

Pas d'hépto-splénomégalie palpable

Pas de masse palpable

Examen cardio vasculaire:

B1 B2 bien perçus

Pas de souffle ni de bruits surajoutés

Pouls périphériques présents et symétriques

Examen pleuro-pulmonaire:

Thorax de morphologie normale

Vibrations vocales bien transmises

Murmures vésiculaires bien perçus

Pas de râles sibilants à l'auscultation

Examen des aires ganglionnaires :

Aires ganglionnaires libres

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

Conclusion clinique:

Il s'agit de l'enfant A.E, âgé de 11 ans, asthmatique depuis l'âge de 2ans sous bêta-2 mimétiques, qui présente depuis 2 mois une dysphagie associée à des douleurs abdominales épigastriques. L'examen clinique est sans particularités.

Examens complémentaires :

-NFS: Hb : 13g/dl

GB : 8950 /mm³ avec des éosinophiles à 269 /mm³.

PLQ : 295 000 /mm³.

-Bilan allergologique :

IgE totale : 100 UI /ml

Exploration d'allergènes spécifiques alimentaires : montre une quantité faible d'anticorps de la classe 1 avec les allergènes alimentaires : pomme, banane, orange et cacao.

-TOGD : aspect radiologique normal du transit œsogastroduodéal

- FOGD a objectivé un aspect de trachéalisation de l'œsophage. Biopsies œsophagiennes faites.

-L'examen anatomopathologie des biopsies œsophagiennes a montré : un épithélium malpighien régulier siège d'un infiltrat inflammatoire éosinophilique estimé à plus de 15 polynucléaires éosinophiles / CFG compatible avec une EoE.

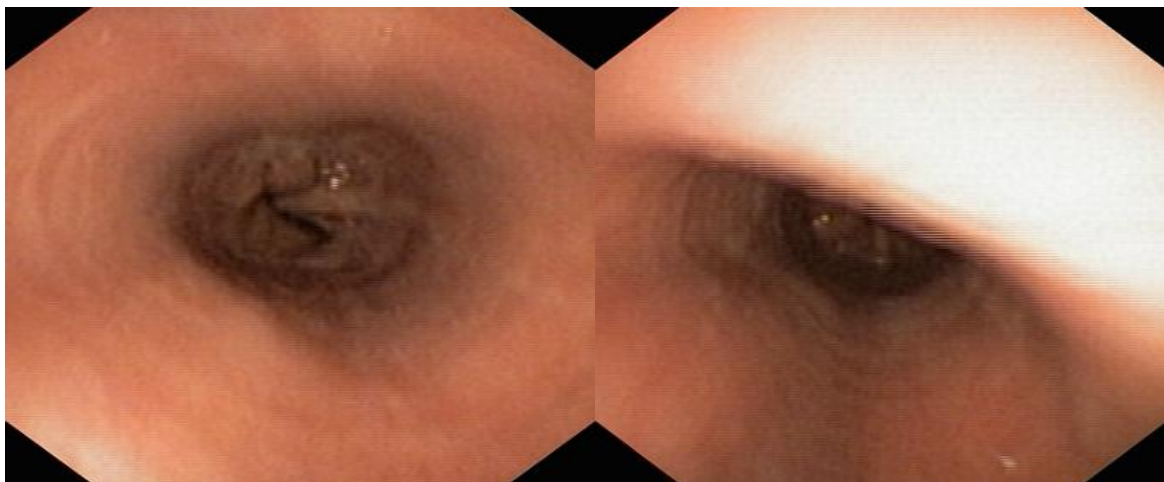


Figure 4 : Aspect de trachéalisation de l'œsophage

[Service de pédiatrie-CHU Hassan II]

La prise en charge thérapeutique a consisté en un traitement IPP pendant 4 semaines avec évaluation endoscopique à la fin du traitement

II. Epidémiologie

1. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 4 ans et 1 mois avec des âges extrêmes de 07 mois et 11 ans (figure 4).

La tranche d'âge 1-5ans représente le plus fort contingent avec 7 cas (figure 5).

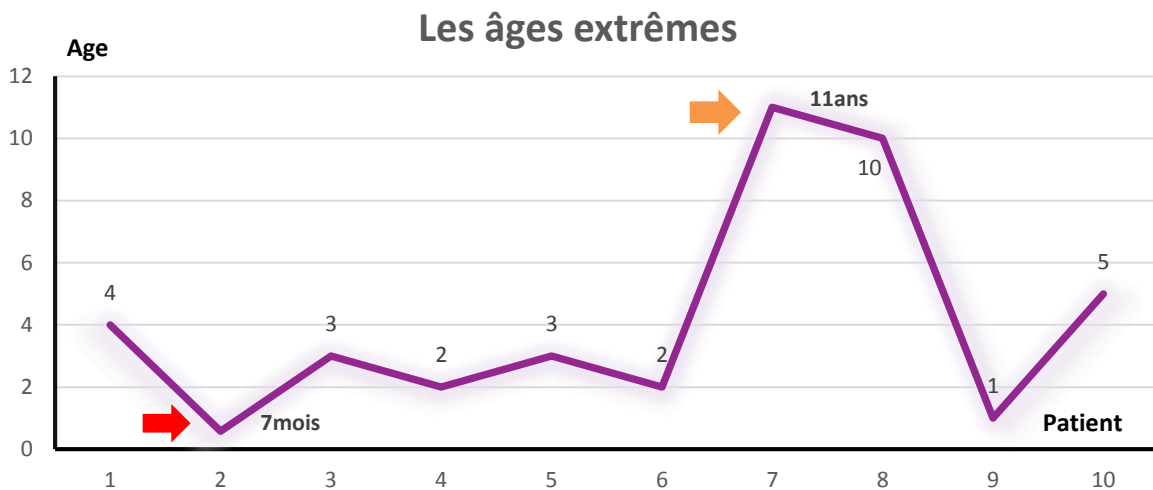


Figure 5 : Les extrêmes d'âge dans notre série

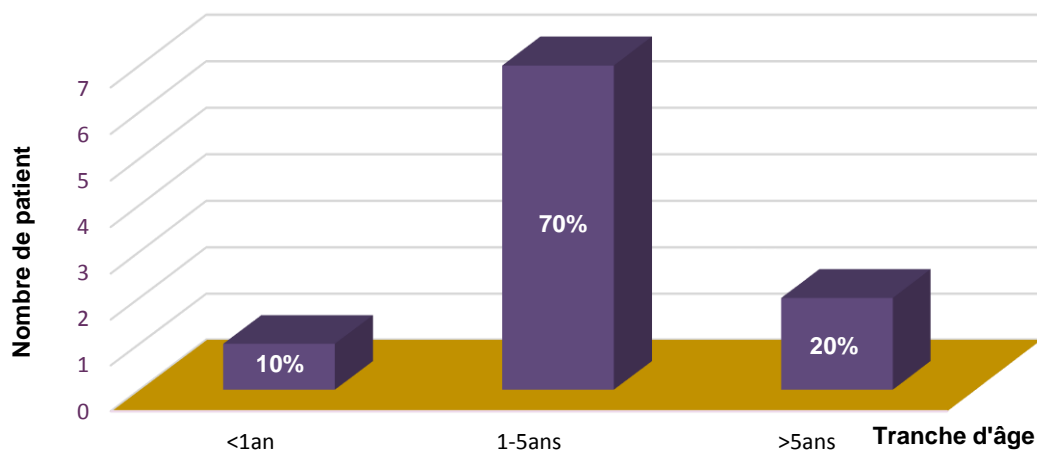


Figure 6 : Répartition des patients suivant les tranches d'âge

2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, 7 cas sur 10 étaient de sexe masculin, avec un sexe ratio G/F de 2,3.

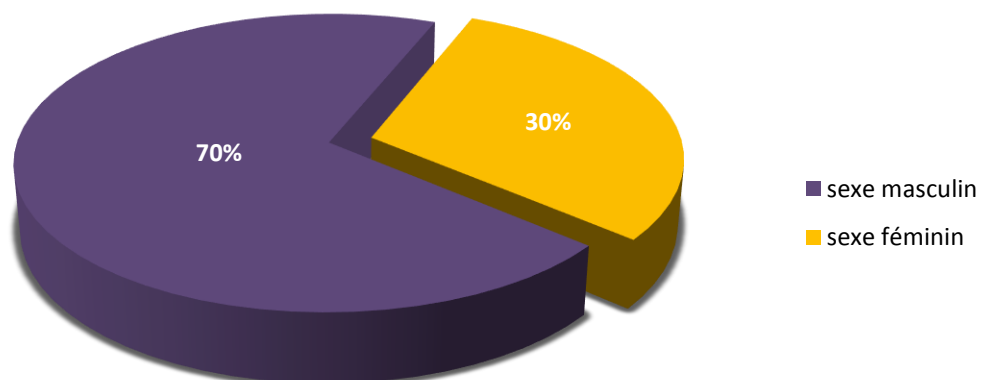


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

III. Motif de consultation

Les vomissements ont été le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé chez 5 patients (50%), suivi des épigastralgies (30%).

Le motif le moins fréquent a été la dysphagie, retrouvé chez 2 patients (20%).

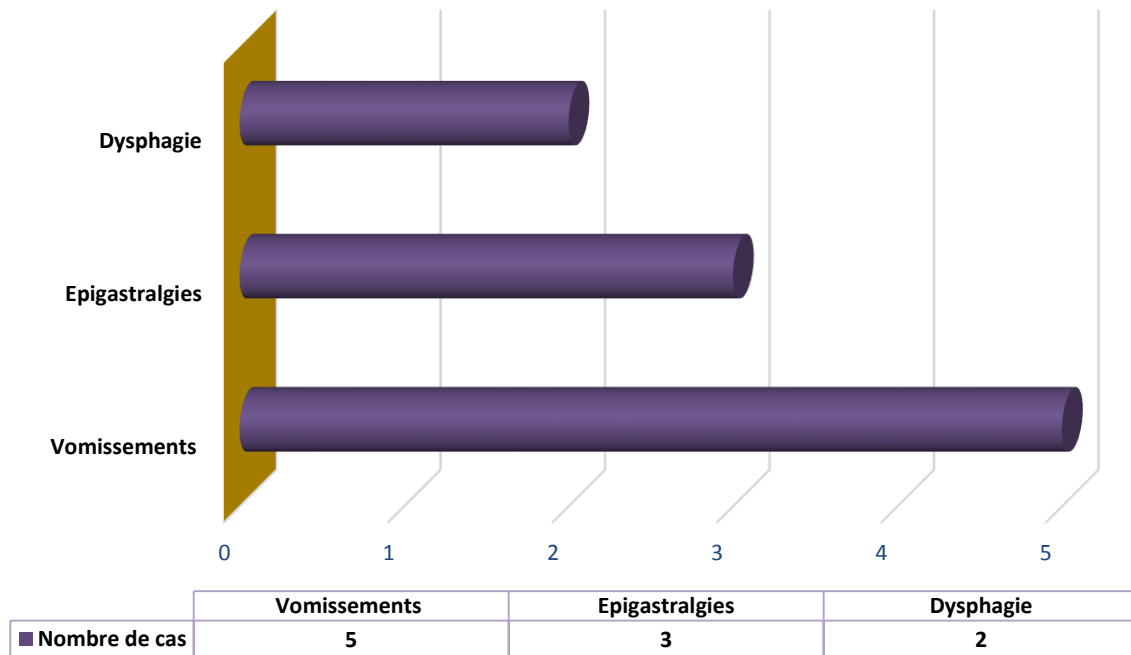


Figure 8 : Motif de consultation de nos patients

IV. Les antécédents

1. Les antécédents personnels des patients

1.1- L'allaitement maternel

Tous nos patients ont été allaités exclusivement au sein pendant au moins 6 mois.

1.2- Les antécédents pathologiques personnels

L'antécédent le plus fréquent est la rhinite allergique (40%), suivi d'asthme (30%).

Un antécédent de RGO a été retrouvé chez 1 patient.

4 patients n'avaient aucun antécédent.

2 cas de nos patients présentaient à la fois une rhinite allergique et un asthme.

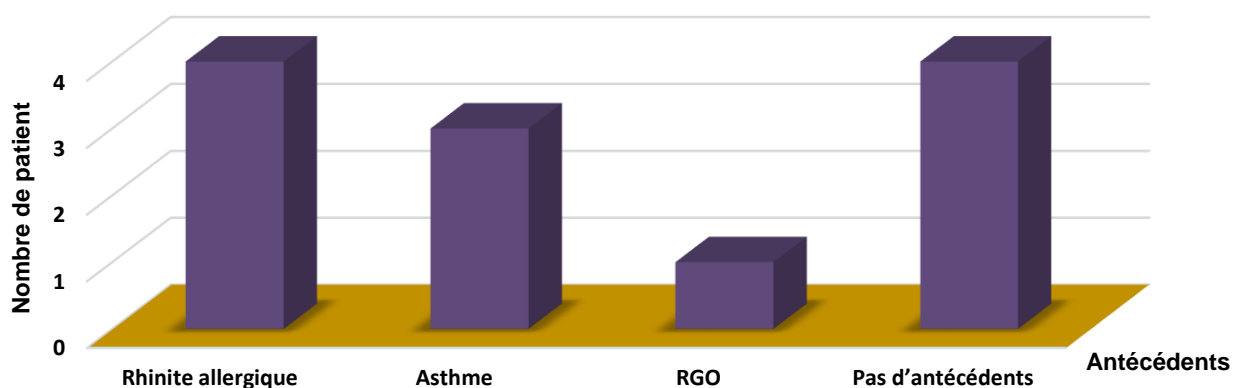


Figure 9 : Les antécédents personnels de nos patients

2. Les antécédents familiaux

2.1- Terrain d'atopie

Une notion d'asthme a été retrouvée chez 2 pères de nos patients.

2.2- Cas similaire dans la famille

Chez nos patients, on n'a pas retrouvé de cas similaire dans leurs familles.

V. Délai du diagnostic

L'intervalle entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est en moyenne de 1,1 an allant de 1 mois à 4ans.

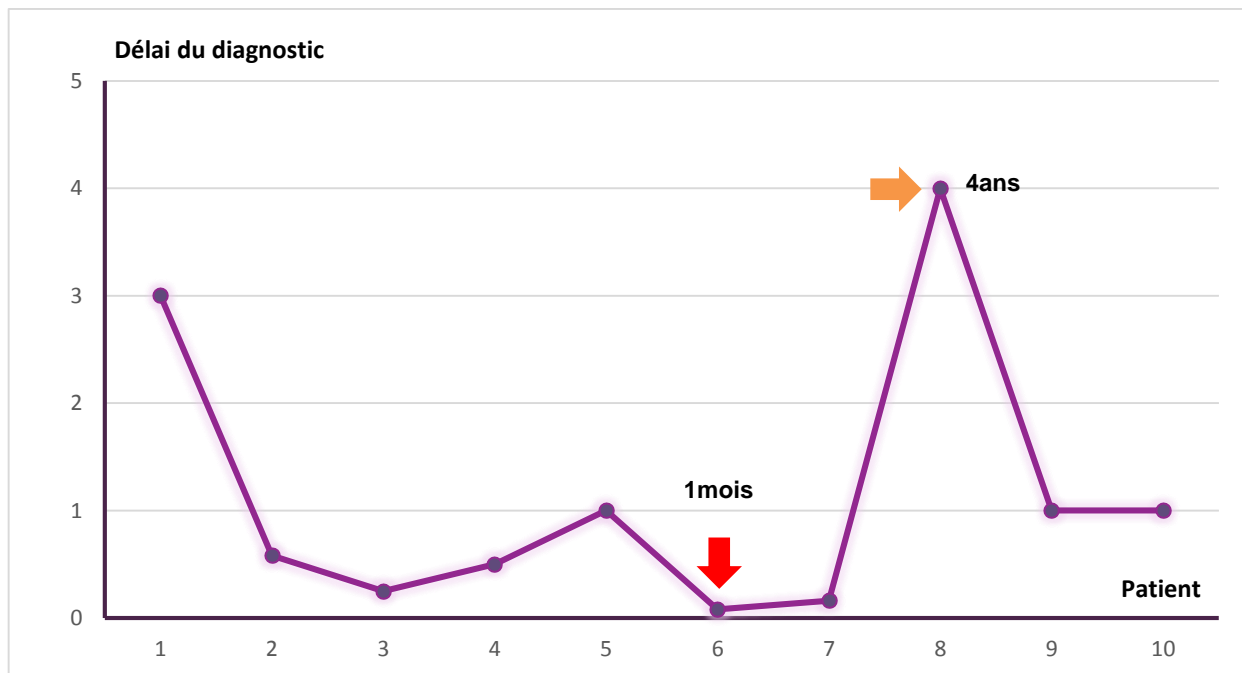


Figure 10 : Délai du diagnostic de l'EoE

VI. Répartition saisonnière

Le moment du diagnostic était à la saison d'automne pour 5 patients (50%), en hiver pour 3 enfants (30%), en été chez 20% de nos patients. Aucun cas n'a été diagnostiqué en printemps.

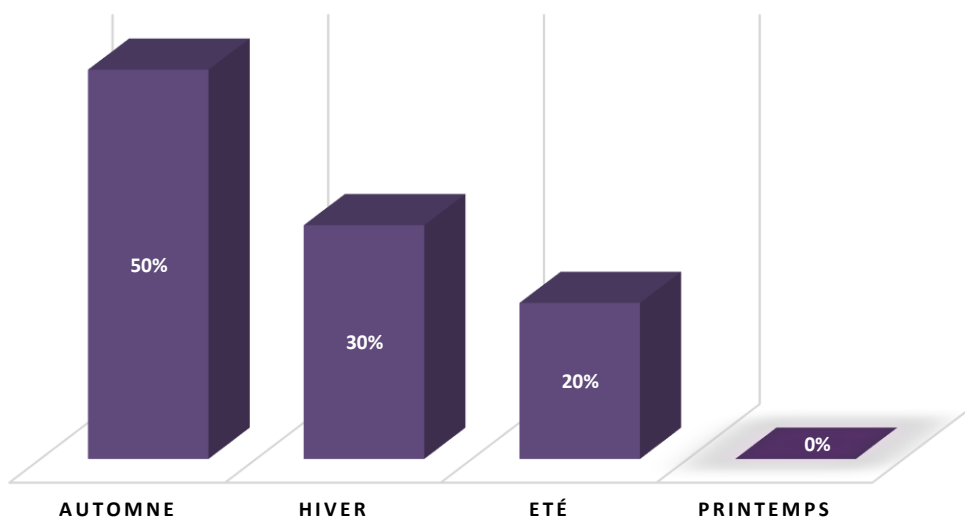


Figure 11 : Répartition saisonnière du diagnostic de l'EoE

VII. Clinique

1. Signes fonctionnels

1.1. Epigastralgies :

4 patients présentaient des épigastralgies.

1.2. Vomissements

On a constaté que 6 de nos patients présentaient des vomissements.

1.3. Dysphagie

La dysphagie a été retrouvée chez 2 patients.

1.4. Toux

La toux a été remarquée chez 3 patients.

1.5. Perte du poids

4 patients ont signalés une perte du poids non chiffrée.

1.6. Douleur thoracique

Aucun de nos patients ne présentait de douleur thoracique.

2. Signes physiques

Les signes à l'examen clinique étaient surtout dominés par :

- Des signes de déshydratation chez 3 de nos patients
- un retard staturo-pondéral chez 4 enfants

Des lésions cutanées au niveau des grands plis en faveur d'une dermatite atopique ont été retrouvées chez un patient.

Le reste de l'examen somatique chez les autres patients est sans particularités.

Tableau 3 : Données de la taille et du poids chez nos patients

	Taille	Poids
<-2DS	N=4	N=4
Entre -2DS et +2DS	N=6	N=6
>+2DS	N=0	N=0

VIII. Paraclinique

1. NFS

Tous nos patients ont réalisé une NFS.

On a noté une hyper éosinophilie chez 2 patients soit 20%.

Aucune autre anomalie n'a été constatée dans les autres lignées.

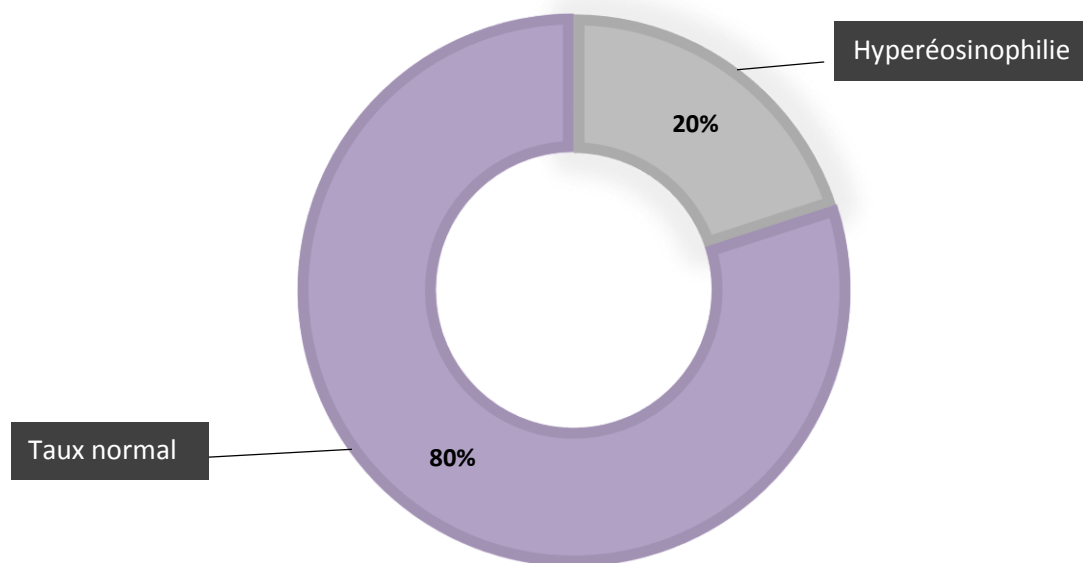


Figure 12 : Résultats des taux des polynucléaires éosinophiles sanguins chez nos patients

Tableau 4 : Valeurs des taux élevés des polynucléaires éosinophiles de nos patients

	Patient 1	Patient 2
Polynucléaires éosinophiles	595/mm ³	830/mm ³

2. Bilan allergologique

2.1. IgE totales

Dans notre série, les IgE totales ont été demandées pour 6 patients, et les résultats ont été interprétés selon l'âge.

4 patients avaient un taux élevé d'IgE.

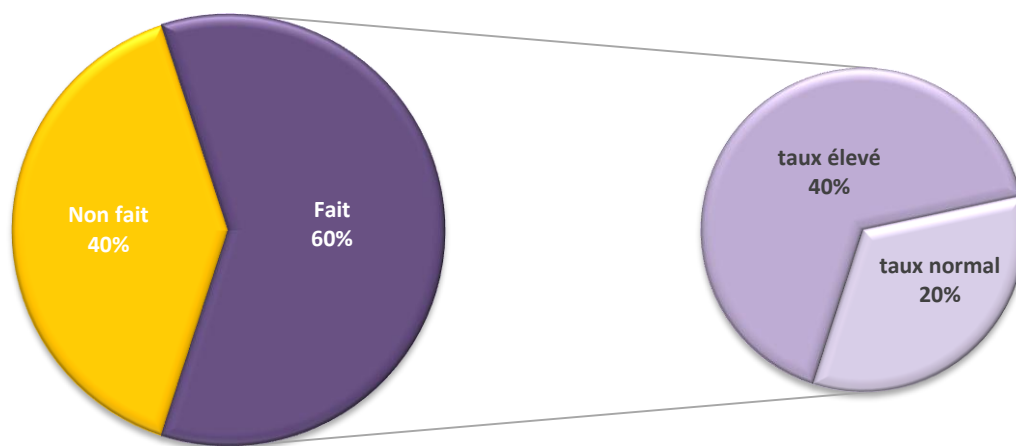


Figure 13 : Résultats des IgE totales de nos patients

Tableau 5 : Valeurs des taux élevés des IgE de nos patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	2ans	2ans	10ans	1an
Valeur (UI/ml)	175	276	300	167,9

2.2. IgE spécifiques aux aliments

L'exploration d'allergènes spécifiques alimentaires a été demandée pour 1 patient et a objectivé une quantité faible d'anticorps de la classe 1 avec les allergènes alimentaires : pomme, banane, orange et cacao.

2.3. Prick test

Réalisé chez 1 seul patient, et a objectivé une allergie aux acariens.

3. FOGD :

Tous nos patients avaient bénéficié d'une FOGD avec biopsies œsophagiennes.

Les résultats de l'endoscopie sont les suivants :

Tableau 6 : Résultats de l'aspect macroscopique à l'endoscopie chez nos patients

	Aspect de trachéalisation de l'œsophage	Dépôts blanchâtres au niveau de la muqueuse	Aspect de travées longitudinales	Aspect normale de la muqueuse œsophagienne
Nombre de cas	6	2	1	1

4. Données histologiques :

L'examen anatomopathologique a objectivé un seuil ≥ 15 éosinophiles/CFG dans toutes les biopsies œsophagiennes de nos patients.

5. Autres examens complémentaires :

D'autres examens complémentaires ont été réalisés :

Tableau 7 : Résultats des autres examens complémentaires

	Echographie abdominale	TOGD	Ph-métrie	Sérologie HP	Sérologie maladie cœliaque
Patients	2 patients	4 patients	1 patient	2 patients	4 patients
Résultats	Sans anomalie	-petit reflux gastro-œsophagien chez un patient -sans anomalies chez les 3 autres	RGO modéré à 11.6% d'index de reflux	Sérologie négative	Sérologie négative

IX. Tableaux récapitulatifs :

Observation	Age	Sexe	Répartition saisonnière	Délai du diagnostic	Antécédents personnels	Antécédents familiaux	
						Terrain d'atopie	Cas similaire
Observation n° 1	4ans	G	Automne	3ans	-rhinite allergique -asthme	Asthme chez le père	Non
Observation n° 2	7mois	F	Automne	7mois	pas d'antécédents	Non	Non
Observation n° 3	3ans	G	Hiver	3mois	rhinite allergique	Non	Non
Observation n° 4	2ans	G	Eté	6mois	pas d'antécédents	non	Non
Observation n° 5	3ans	G	Automne	1an	rhinite allergique	non	Non
Observation n° 6	2ans	F	Hiver	1 mois	pas d'antécédents	Non	Non
Observation n° 7	11ans	G	Automne	2mois	asthme	Non	Non
Observation n° 8	10ans	G	Hiver	4ans	-rhinite allergique -asthme	Asthme chez le père	Non
Observation n° 9	1an	F	Eté	1an	pas d'antécédents	Non	Non
Observation n° 10	5ans	G	Automne	1an	rgo	Non	Non

*G : Garçon *F : fille

*E : Elevé *N : normal *AC : anticorps

	Bilan biologique							Histologie
	Motif de consultation	Signes fonctionnels	Examen clinique	Taux d'éosinophiles	IgE (UI/ml)	Bilan allergologique	FOGD	
Observation n° 1	vomissements	Vomissements épigastralgies Toux	Rien à signaler	200/mm ³	Non fait	Non fait	Aspect trachéalisé de la muqueuse	L'examen anatomopathologique a objectivé un seuil ≥ 15 éosinophiles/CFG dans toutes les biopsies œsophagiennes de nos patients.
Observation n° 2	vomissements	Vomissements amaigrissement	Retard staturo-pondéral Déshydratation	100/mm ³	7.55 (N)	Non fait	Aspect trachéalisé de la muqueuse	
Observation n° 3	vomissements	Vomissements amaigrissement	Retard staturo-pondéral Déshydratation	282/mm ³	Non fait	Non fait	Aspect trachéalisé de la muqueuse	
Observation n° 4	vomissements	Vomissements toux	Rien à signaler	595/mm ³	175 (E)	Non fait	Aspect de travées longitudinales	
Observation n° 5	épigastralgies	épigastralgies amaigrissement	Rien à signaler	278/mm ³	Non fait	Non fait	Dépôts blanchâtres au niveau de la muqueuse	
Observation n° 6	dysphagie	Vomissements Dysphagie toux	Retard staturo-pondéral	164/mm ³	276 (E)	Non fait	Aspect normale de la muqueuse	
Observation n° 7	dysphagie	dysphagie	Rien à signaler	269/mm ³	100 (N)	Quantité faible d'AC avec les allergies alimentaires (pomme/banane/orange)	Aspect trachéalisé de la muqueuse	
Observation n° 8	épigastralgies	épigastralgies amaigrissement	Déshydratation Retard staturo-pondéral	830/mm ³	300 (E)	Prick test : allergie aux acariens	Dépôts blanchâtres au niveau de la muqueuse	
Observation n° 9	épigastralgies	épigastralgies	Rien à signaler	210/mm ³	167.9 (E)	Non fait	Aspect trachéalisé de la muqueuse	
Observation n° 10	vomissements	Vomissements Dysphagie	des lésions cutanées au niveau des grands plis en faveur d'une dermatite atopique	270/mm ³	Non fait	Non fait	Aspect trachéalisé de la muqueuse	

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. Incidence-Prévalence

Identifiée pour la première fois en 1978, l'EoE est une pathologie émergente dont l'incidence et la prévalence ont considérablement augmenté au cours des dernières décennies [33].

1.1- La prévalence

Une méta-analyse réalisée en 2019 fournissant une mise à jour détaillée des données sur l'incidence et la prévalence de l'EoE dans le monde a noté une augmentation significative de la prévalence globale chez les enfants depuis leur dernière revue en 2014. Le taux est passé de 19.1 (IC 95% 7.9–35.2) à 34.4 (IC 95% 22.3–49.2) patients pour 100 000 habitants [34].

D'après les trois études les plus récemment publiées dans cette méta analyse, la prévalence actuelle de l'EoE est de 53.4 cas / 100 000 habitants (IC 95%, 27.1–88.5) [35]-[37].

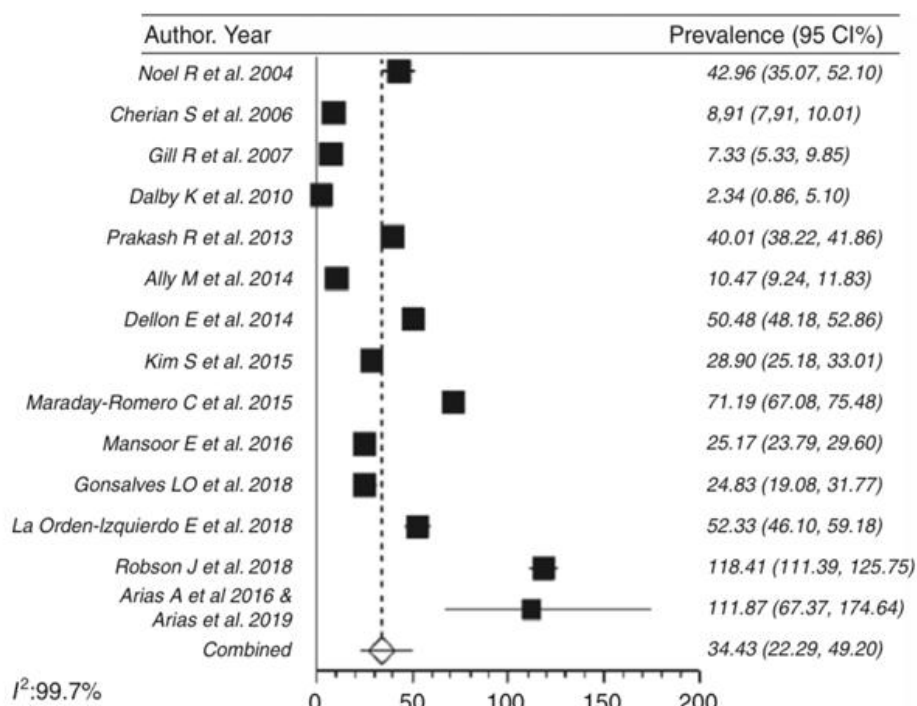


Figure 14 : Estimations sommaires de la prévalence de l'EoE chez les enfants [34]

1.2- L'incidence

Pour l'incidence, la revue systématique de Soon et al [38] publiée en 2013, a trouvé un taux d'incidence allant de 1.6 / 100 000 personnes/an au Danemark à 10 / 100 000 personnes / an aux États-Unis, avec une augmentation annuelle moyenne globale de 12%-17%.

Une autre revue récente de 2016 confirme ces résultats, en trouvant une incidence globale chez les enfants de 5.1 / 100 000 personnes / an [39].

La dernière méta analyse de 2019 [34] portant sur dix études réalisés aux États-Unis, Danemark, Espagne et au Brésil sur une période de 14 ans a révélé que l'incidence de l'EoE pour l'ensemble de la période était de 6.6 / 100 000 personnes-année.

Une meilleure reconnaissance de l'EoE, et une utilisation plus répandue de l'endoscopie avec une augmentation du recours aux biopsies peuvent expliquer cette fréquence croissante de l'EoE.

Cependant, des études récentes [35], [40] ont démontré que cette augmentation va en delà de l'utilisation de l'endoscopie avec biopsie soutenant ainsi une véritable expansion de l'incidence de l'EoE.

Au Maroc, l'incidence est mal estimée vu le peu d'études concernant le sujet .La seule publication au Maroc est une thèse de Doctorat en Médecine à Rabat en 2018 portant sur deux cas d'EoE [41].

2. Le sexe

Dans notre série, on note une prédominance masculine (70 %) avec un sexe ratio de 2,3/1.

Ces résultats concordent parfaitement avec celle des autres séries [42], [43] sauf la série de Michael Levin en Cape Town [44] , où on remarque une prédominance féminine.

Le tableau ci-dessous compare ce paramètre aux données enregistrées par des études menées dans des services étrangers.

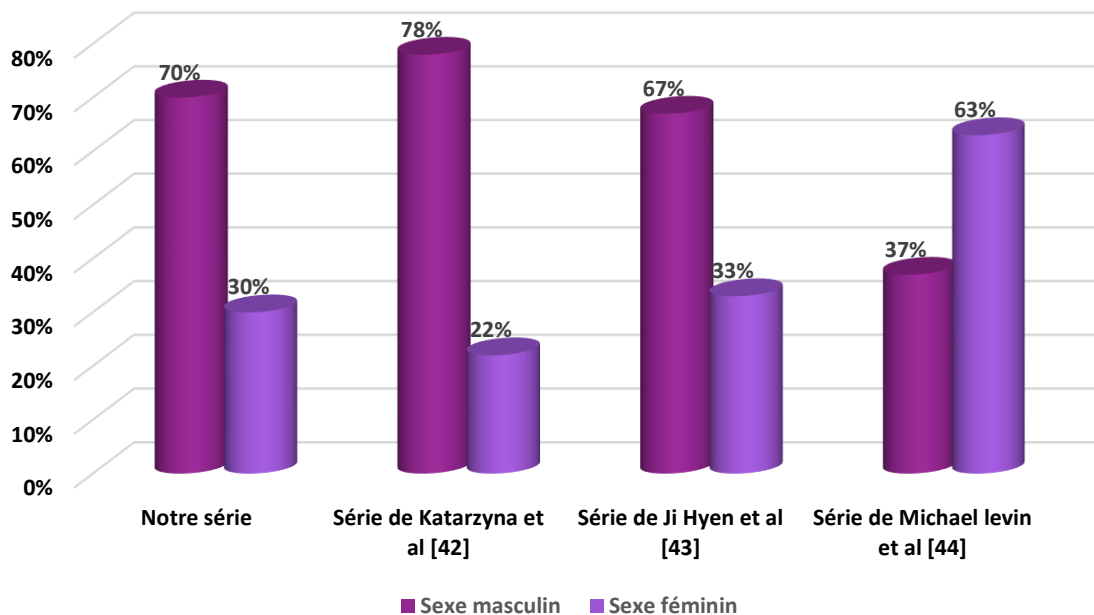


Figure 15: Répartition des patients selon le sexe dans les différentes séries.

Afin d'explorer les mécanismes potentiels de la prédilection masculine observée dans l'EoE, Joseph D.Shrrill [45] et al ont effectué une analyse stratifiée selon le sexe pour les polymorphismes TSLP et TSLPR. En effet, une interaction spécifique au sexe a été confirmée pour les variants TSLP ainsi qu'un SNP dans le TSLPR chez les patients masculins atteints d'EoE.

3. Age

Pour l'âge, notre série a objectivé que la moyenne d'âge de l'EoE est de 4,1 ans, ce qui est bien inférieur à la moyenne des autres séries [44], [46]-[48], ceci peut être dû au nombre limité de cas dans notre échantillon.

Dans notre série, un cas d'EoE a été diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 1 an, laissant supposer que ce patient est soit né avec le trouble ou l'a acquis peu après sa naissance.

Le tableau ci-dessous compare ce paramètre aux données enregistrées par des études menées dans des services étrangers.

Tableau 8 : L'âge moyen de l'EoE selon les séries

Série	Tranche d'âge	Age moyen
Série de Michael Levin Cape Town [44]	1 an 11 mois – 15 ans 10 mois	7 ans
Série de Amal H et al Colombie [46]	3 – 17 ans	7.8 ans
Série de Gómez Torrijos et al Espagne [47]	4 – 16 ans	9.6 ans
Série de Assaf Hoofien et al Europe [48]	4.6 – 13 ans	9.1 ans
Notre série	7 mois – 10 ans	4.1 ans

II. Aspect clinique

1. Délai du diagnostic

Le délai entre l'apparition des symptômes et l'endoscopie était en moyenne de 2,1 ans, bien que ce temps est inférieur à celui de la littérature (6 ans), il est important de noter que la maladie était présente chez des patients pendant un voire quatre ans avant d'être diagnostiquée.

Ce retard de diagnostic peut s'expliquer par la méconnaissance de cette pathologie et la non spécificité des symptômes.

Tableau 9 : Le délai du diagnostic de l' EoE selon les séries

	Délai du diagnostic
Série de Schoepfer Am et al [49]	72 mois
Série de Pauline Azzano et al [50]	79.8 mois
Série de Alves Marcelino et al [51]	25mois
Notre série	25.2mois

2. Répartition saisonnière

Nous n'avons pas pu déterminer le début saisonnier exact des symptômes de ces 10 patients, mais nous avons constaté une prédilection pour l'automne en ce qui concerne le moment du diagnostic (50%).

Les rapports portant sur les variations saisonnières sont contradictoires. Alors que de nombreuses études ne montrent aucune variation saisonnière de l'EoE [52]-[54], d'autres rapports l'ont signalé.

Wang et al [55] ont effectué un examen rétrospectif des dossiers de 234 enfants atteints d'EoE sur une période de 6 ans et ont montré une augmentation du diagnostic au printemps, en été et en automne.

D'autres études ultérieures ont montré des résultats similaires avec une augmentation du diagnostic d'EoE au printemps [56], au printemps et en été,[57] en été et en automne [58] et en automne[56].

Ces tendances saisonnières pourraient s'expliquer par une augmentation des allergies environnementales ou des aéroallergènes au cours de ces périodes ; ce qui soutient la théorie selon laquelle les aéroallergènes peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de l'EoE.

3. Les antécédents

3.1. Les antécédents familiaux :

a- Les antécédents d'atopie

Un fond d'atopie familiale a été notifié chez plusieurs patients atteints d'EoE

- Serge Alexander a montré que 60% de ses patients avaient des antécédents familiaux d'atopie [58].
- Chris A. Liacouras dans son étude a également montré que 164 (43%) de ses patients avaient un membre de leur famille au 1^{er} degré qui souffrait d'asthme ou d'allergies alimentaires spécifiques [20].
- Dans notre série, des antécédents atopiques familiaux ont été signés signalés chez 2 de nos patients.

Les auteurs de l'étude Texas [59] ont suggéré que le terrain allergique chez les parents pourrait être un facteur prédisposant à l'EoE chez les enfants.

b- Les cas similaires

Une prédisposition génétique à l'EoE peut exister comme le suggère Noël et al. Dans leur étude : 6,8 % des patients avaient des antécédents familiaux d'EoE [60].

Alexander, E.S et al ont utilisé une approche épidémiologique classique pour évaluer la concordance entre les personnes non apparentées, les frères et sœurs, les jumeaux dizygotes et jumeaux monozygotes. Ils ont estimé que le risque de développer l'EoE dans la famille des patients atteints est de 41% chez les jumeaux monozygotes, de 22 % chez les patients dizygotes et de 2.4% dans la fratrie contre 0.055% dans la population générale (figure 16) [61].

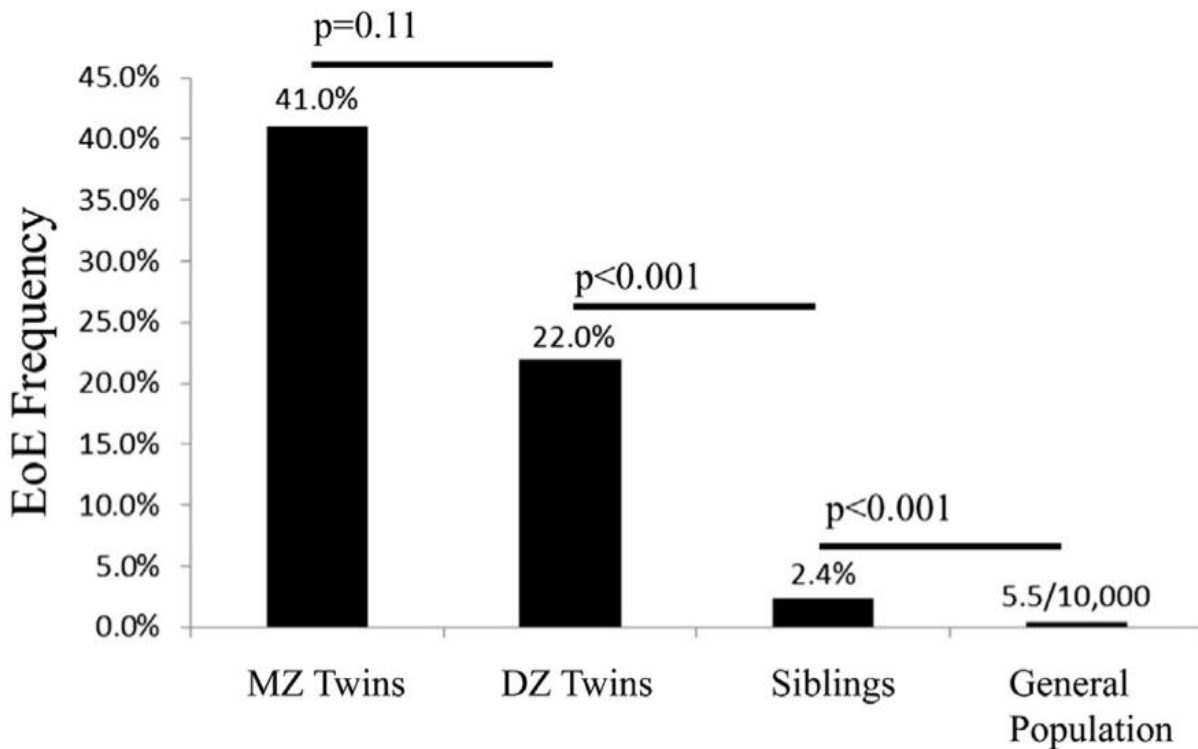


Figure 16 : Fréquence de l'EoE chez les jumeaux dizygotés(DZ), monozygotés (MZ), chez les frères et sœurs et dans la population générale [61]

Les facteurs génétiques peuvent modifier la barrière épithéliale œsophagienne, le recrutement des éosinophiles par l'éotaxine-3 et le remodelage tissulaire lié au développement de la fibrose [32].

Dans notre série aucun cas similaire dans la famille n'a été observé.

3.2. Antécédents personnels :

a- L'allaitement maternel

Des études suggèrent qu'un allaitement maternel non exclusif augmente le risque de développer l'EoE.

Elizabeth T Jensen dans son étude « *Early life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis* »[19] a évalué l'interaction gène-environnement entre les polymorphismes prédisposant à l'EoE et les facteurs impliqués en particulier l'allaitement maternel.

Bien que le mécanisme exact d'interaction entre l'allaitement maternel et le CAPN14 et la protection contre la maladie soit inconnu, il convient de noter que les enfants présentant la variante du gène de susceptibilité connue sous le nom de CAPN14 qui étaient allaités présentaient un risque 92 % plus faible de développer une EoE.

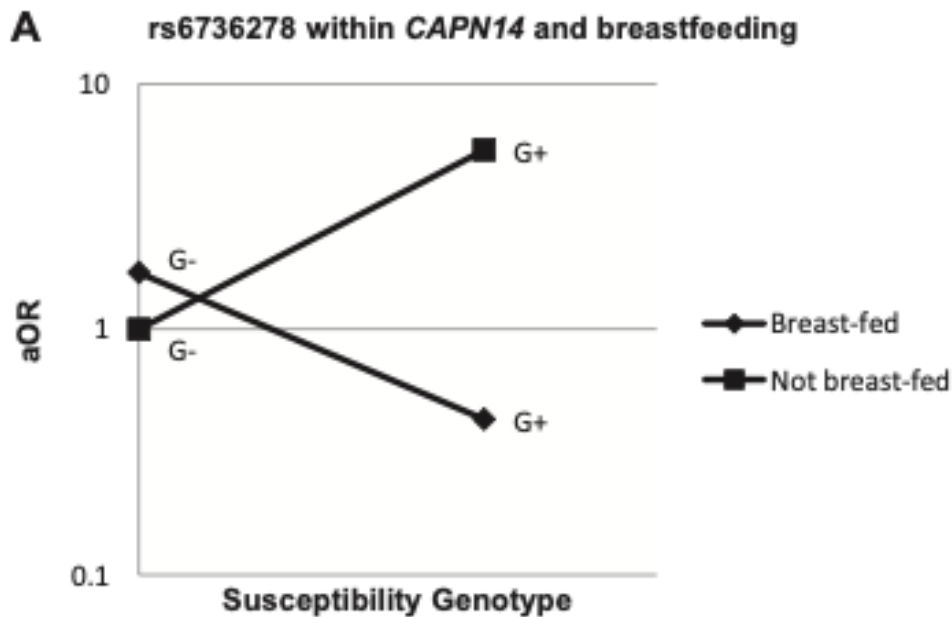


Figure 17 : Graphique d'interaction de l'analyse cas-témoins pour l'allaitement maternel et le génotype de susceptibilité CAPN14 [19]

*G+ : exposé à la variante du génotype de susceptibilité.

*G- : non exposé à la variante du génotype de susceptibilité.

Dans notre étude, tous nos patients avaient bénéficié d'un allaitement maternel exclusif pendant au moins six mois.

b-Le terrain d'atopie

La majorité des patients atteints d'EoE sont atopiques, et de nombreuses études ont établi des liens entre l'EoE et un terrain d'atopie [22].

L'asthme et l'EoE

L'asthme et l'EoE sont fréquemment associés, et certains ont même décrit l'EoE comme étant l'asthme de l'œsophage [62].

Ces deux pathologies ont de nombreux points communs : ce sont tous deux des affections chroniques à médiation immunitaire, caractérisées par des modifications inflammatoires de la muqueuse et de la sous-muqueuse avec un infiltrat d'éosinophiles prédominant [62].

Bien que la relation entre l'asthme et l'EoE reste mal comprise, plusieurs études de bases de données ont cherché à déterminer la prévalence de l'asthme et de l'EoE coexistant [63], [64].

Gómez Torrijos E, dans son étude avait remarqué que 68.5% de ses patients atteints d'EoE souffraient d'asthme [63].

En outre, une récente revue systématique et méta-analyse de Gonzalez-Cervera et al [64] a révélé que l'asthme est significativement plus fréquent chez les patients atteints que chez les témoins, avec un odds ratio (OR) de 3,04 (IC à 95 % : 2.26-4,4).

Dans notre série, 3 enfants avaient des antécédents d'asthme.

La rhinite allergique et l'EoE

Pour étudier l'association entre ces deux pathologies, Gonzalez-Cervera et al ont comparé la fréquence de la rhinite allergique entre les enfants atteints d'EoE et les sujets témoins et ont rapporté un OR de 5.86 (IC à 95 % : 1,07-32,28) [64].

Dans notre série, 4 de nos patients avaient des antécédents de rhinite allergique.

La dermatite atopique et l'EoE

Gómez Torrijos E, dans son étude avait noté que 11.5% de ses patients avaient une dermatite atopique [47].

De plus, une récente revue systématique et une méta-analyse ont comparé la fréquence de la dermatite atopique entre les enfants atteints d'EoE et les sujets témoins [47]. Les auteurs ont rapporté un OR de 2,37 (IC à 95 % : 1,64–3,43)

Les analyses génétiques ont également identifié des facteurs communs de prédisposition à l'EoE et à la DA, car il a été démontré que les polymorphismes de la TSL et les mutations de perte de fonction de la filaggrine, un gène de différenciation épithéliale, augmentent le risque d'EoE et de DA [65].

Dans notre étude, un seul patient avait une dermatite atopique.

L'allergie alimentaire et l' EoE

De nombreuses études ont suggéré que les allergies alimentaires pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de l'EoE [66].

Gómez Torrijos E, dans son étude avait remarqué que 51% des enfants atteints d'EoE avaient une allergie alimentaire [47].

Ce lien a surtout été suggéré dans les rapports de cas où les patients atteints d'EoE ont été améliorés grâce aux régimes alimentaires.

Les mécanismes immunologiques n'ont pas été décrits mais plusieurs aliments semblent être identifiés notamment le lait, le blé, l'œuf, le soja, l'arachide et le poisson [47].

c- Les autres antécédents pathologiques

Le RGO

La relation d'interaction entre le RGO et l'EoE pourrait être bidirectionnelle et complexe [67], [68].

Il a été suggéré que le RGO pourrait contribuer à la pathogenèse de l'EoE en provoquant des modifications de l'intégrité de la muqueuse œsophagienne, augmentant ainsi la perméabilité épithéliale et l'activation immunitaire allergique subséquente.[69]

De même, l'EoE peut potentiellement induire des modifications architecturales et fonctionnelles de l'œsophage susceptibles de provoquer un RGO [70]. Cependant l'EoE et le RGO peuvent coexister chez un même patient, sans nécessairement interagir.

Dans notre série , le RGO a été retrouvé chez un seul patient dont la Ph-métrie a objectivé un RGO modéré à 11.6% d'index de reflux.

La maladie cœliaque

La maladie cœliaque et l'EoE ont récemment fait l'objet de diverses études pédiatriques, les deux pathologies sont médiées par le système immunitaire, et les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans leurs pathogenèses [67]. Une association entre l'EoE et la maladie cœliaque a été suggérée dans la littérature et de nombreux auteurs ont permis de confirmer cette association, selon Patton et al [71], 1 patient atteint de la maladie cœliaque sur 16 est également atteint d'EoE.

Le mécanisme pathogénique qui explique la présence simultanée de ces affections reste inconnu .Dans une étude de Jensen et al [72], les enfants atteints de maladie cœliaque et de l'EoE qui ont été traités par un régime sans gluten ont présenté une amélioration clinique et histologique de leur EoE, ce qui suggère un possible déclencheur pathogénique partagé entre les deux pathologies.

Dans notre série aucun antécédent de maladie cœliaque n'a été retrouvé chez nos patients.

Les maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et l'EoE sont des troubles inflammatoires chroniques associés à une réponse immunitaire altérée.

Plus récemment, la coexistence de l'EoE et des MICI a été de plus en plus reconnue [73], [74]. Talathi et al [74] ont rapporté une série de cas de 6 enfants présentant une coexistence d'une EoE et d'une MICI (4 maladies de Crohn et 2 colites ulcéreuses).

Les autres rares associations [67]

Lymphocytic esophagitis

Eosinophilic cholangitis

Type 2B von Willebrand disease

Esophageal intramural pseudo diverticulosis

Vascular changes in eosinophilic esophagitis

Immunoglobulin G4-related disease

4. Les manifestations cliniques

Sur le plan clinique l'EoE se présente sous différentes formes d'où la difficulté du diagnostic.

Dans notre série le symptôme le plus fréquent était les vomissements 60%, suivi des épigastalgies 40% et de dysphagie chez 20% de nos patients.

Tableau 10 : Les manifestations cliniques de l'EoE selon les séries

Série	Douleurs abdominales	Dysphagie	Vomissements	Douleur thoracique
Assa'ad et al [46]	24.7%	15.7%	59.5%	6.7%
Romano C et al [75]	35%	65%	43%	22%
Gomez et al [47]	31%	51%	20%	8.5%
Hoofien A et al [48]	9%	38%	14,3%	9%
Notre série	40%	20%	60%	0%

Les manifestations cliniques de l'EoE varient selon l'âge. Les nourrissons et les jeunes enfants présentent généralement des symptômes tels que des vomissements, des difficultés d'alimentation inexplicquée et des douleurs abdominales. Chez les adolescents, la dysphagie et l'impaction alimentaire sont prédominantes.

Dans des cas exceptionnels, une douleur thoracique ou une toux chronique peuvent être des symptômes de l'EoE [76].

Ce changement apparent de la symptomatologie entre les tout petits et les adolescents peut être dû au degré d'infiltration tissulaire par les éosinophiles, comme l'ont suggère Fox et al [77].

Ainsi en l'absence de traitement, les effets à long terme peuvent conduire à la formation d'une sténose œsophagienne [76].

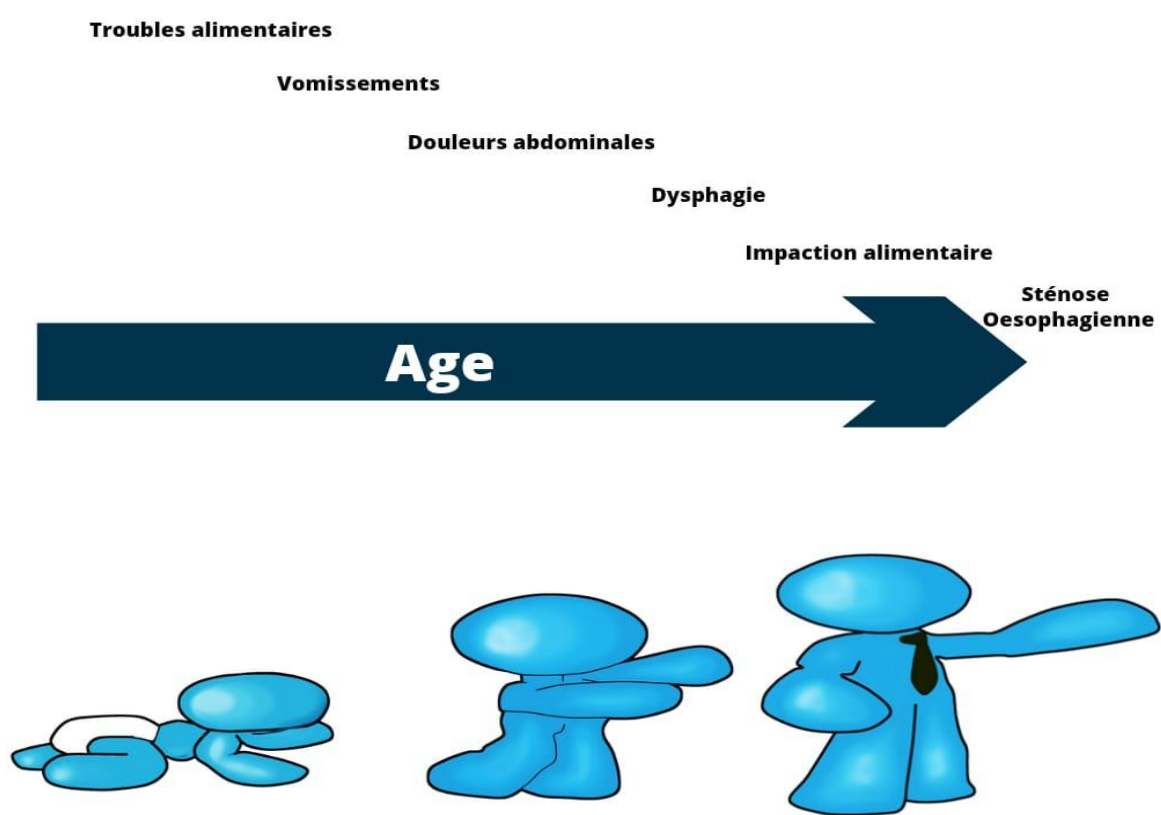


Figure 18 : L'évolution des manifestations cliniques selon l'âge [76]

5. Les investigations paracliniques

5.1. Biologie

a- Polynucléaires éosinophiles sanguins

Dans 7 études pédiatriques documentant le taux d'éosinophiles sanguins, 20 à 100 % des enfants présentaient une hyper éosinophilie [9], [60], [78]-[82].

Dans notre série, 2 de nos patients avaient un taux élevé d'éosinophiles sanguins.

Marlais et al [83] dans une étude à propos de 40 patients atteints d'EoE , a noté que 78% avaient un taux élevé d'éosinophiles avec une moyenne de 858^e/mm³. Il a aussi démontré que le taux moyens d'éosinophiles œsophagiens était significativement corrélé au taux d'éosinophiles sanguins.

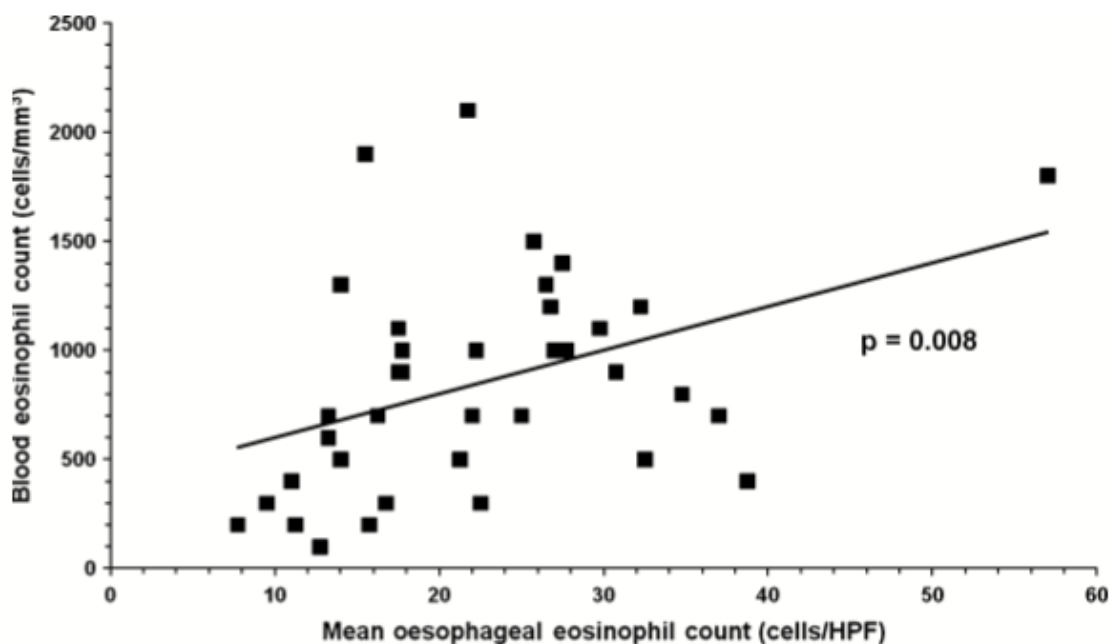


Figure 19 : Une corrélation significative a été établie entre la numération des éosinophiles sanguins et le taux moyen des éosinophiles œsophagien à l'aide du test des rangs de Spearman [84]

On n'a pas pu établir cette corrélation dans notre étude étant donné que le taux d'éosinophiles œsophagien était exprimé sous forme d'un seuil sans détermination du taux exact.

Le taux d'éosinophiles sanguins pourrait être prometteur en tant que biomarqueur de l'EoE .Pour pouvoir établir cette utilité il faut [84] :

- Établir une unité de mesure : pourcentage ou nombre absolu
- Etudier le taux d'éosinophile chez les patients atteints d'EoE par rapport aux patients ne présentant pas ou peu d'inflammation éosinophilique œsophagienne
- Corrélation entre l'hyperéosinophile et l'absence ou la présence d'allergie alimentaire
- Effet des maladies atopiques concomitantes sur le taux d'éosinophilie
- L'influence des saisons sur le taux d'éosinophilie

b- Bilan allergologique

IgE totales :

Dans cinq études pédiatriques 71 à 78 % des patients avaient un taux d'IgE total élevé [9], [81], [82], [85], [86].

Dans notre série, les IgE totales ont été réalisées chez 6 patients dont 4 avaient un taux élevé d'IgE.

L'utilité des taux sérique d'IgE en tant que marqueur de l'EoE n'est actuellement pas claire. Pour éclaircir leur rôle, il faut [84] :

- Définir et standardiser une valeur seuil pour le niveau d'IgE
- Etudier les taux d'IgE chez les patients atteints d'EoE par rapport aux patients ne présentant pas ou peu d'inflammation éosinophilique œsophagienne
- Corrélation entre le taux d'IgE sérique avec l'absence ou la présence d'allergie alimentaire
- Effet des saisons sur les taux d'IgE sériques

IgE spécifique aux aéroallergènes

Deux études pédiatriques ont documenté la présence des IgE sériques spécifique aux aéroallergènes chez 44 % à 90 % des patients atteints d'EoE [31], [87].

Par conséquent, les aéroallergènes pourraient avoir un rôle complémentaire dans la pathogenèse d'autant plus que plusieurs articles documentent la saisonnalité associé au d'EoE [55], [58].

Dans notre série, ils n'ont été demandés chez aucun de nos patients.

IgE spécifiques aux aliments

Concernant les IgE spécifiques aux aliments, 60% des enfants atteints d'EoE avaient des résultats positifs à au moins un aliment, les plus incriminés étant le lait (42 %), l'arachide (38%), l'œuf (30%) et le soja (17%) [20].

En raison de ces résultats, l'utilité de doser les IgE est justifiée pour identifier les allergies alimentaires et surtout pour des propositions diététiques chez ces patients.

Dans notre série l'exploration d'allergènes spécifiques alimentaires a été demandée pour un seul patient et a objectivé une quantité faible d'anticorps de la classe 1 avec les allergènes alimentaires : pomme, banane, orange et cacao.

Prick et Patch test

Pour identifier les différents allergènes, les tests cutanés tels que le Patch et le Prick test ont été utilisés.

En pratique les Patchs tests seraient plus intéressants que les Prick tests. Puisque, le patch test est positif même à des taux très bas d'IgE spécifiques alors que le Prick test ne devient positif qu'en cas d'élévation importante des taux d'IgE spécifiques (figure 20)[25].

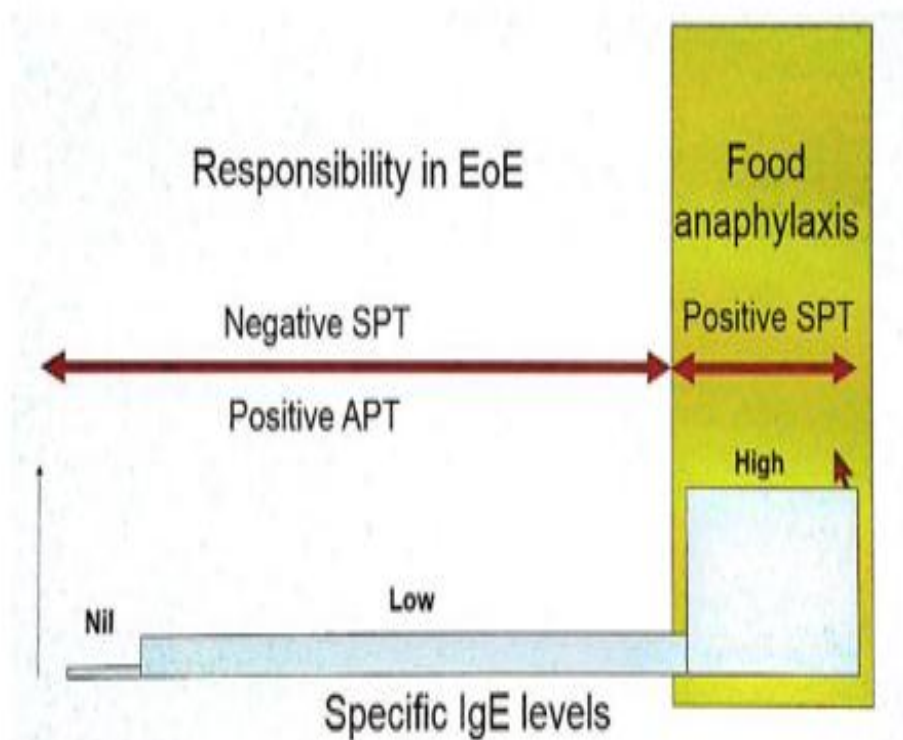


Figure 20: Patch vs prick test [25]

*SPT: skin prick test

*ATP: atopy patch test

5.2. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale :

L'examen de l'œsophage en endoscopie digestive haute est réalisé à jeun, souvent sous anesthésie générale.

A l'état normal, l'endoscopie montre une muqueuse œsophagienne uniformément rose claire, depuis la bouche de Killian jusqu'à la jonction œso-cardiale.

Les mouvements péristaltiques sont visibles spontanément (ondes contractiles descendantes).

Dans l'œsophage moyen, il existe une zone de discrète compression extrinsèque, battante, qui correspond à la crosse aortique.

La jonction œsogastrique se reconnaît aisément par une ligne de démarcation nette entre la muqueuse œsophagienne rose et lisse et la muqueuse gastrique orangée et plissée. Cette ligne, également appelée ligne Z, est habituellement circulaire et régulière[88].

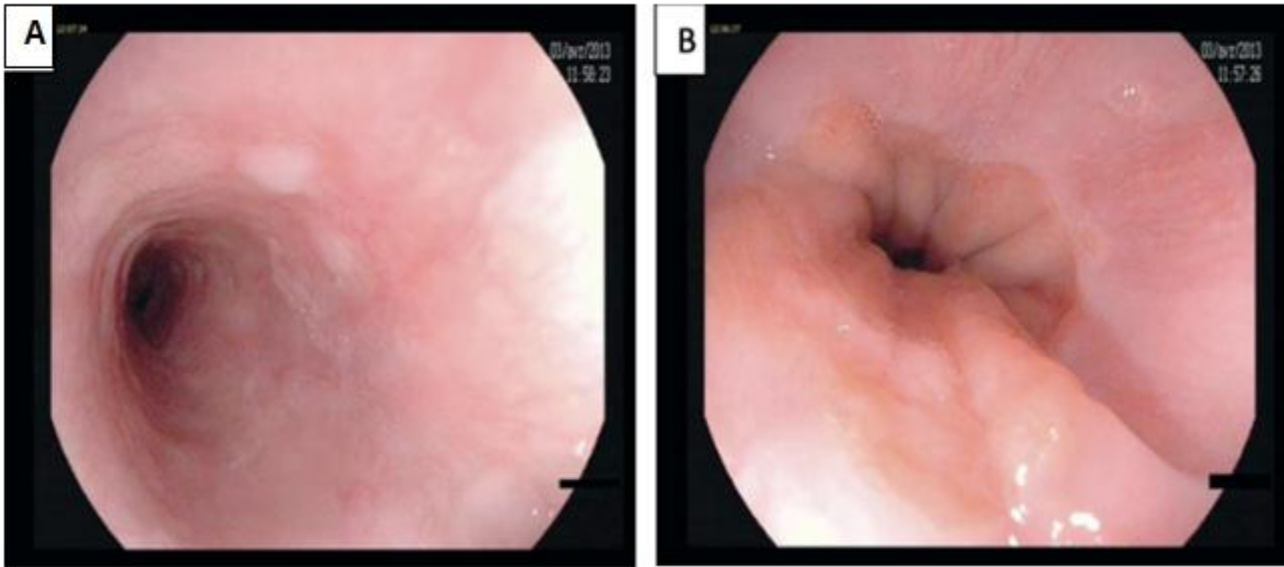


Figure 21: Aspect endoscopique normale de la muqueuse œsophagienne (A) et de la ligne Z (B)[88]

- A. Aspect endoscopique normal de la muqueuse œsophagienne.
- B. Aspect endoscopique normal de la ligne Z, transition entre la muqueuse de type œsophagien (rose pâle) et la muqueuse de type gastrique (orange).

En cas d'EoE, l'endoscopie est une étape essentielle au diagnostic. Elle peut mettre en évidence plusieurs aspects [89]

- Des sillons longitudinaux
- Un Aspect pseudo trachéal
- Des dépôts blanchâtres
- Un décollement muqueux
- Une sténose parfois infranchissable surtout chez les adolescents

L'aspect macroscopique de la muqueuse œsophagienne peut être normal d'où l'intérêt de réaliser des biopsies. [89]

Dans notre étude, la FOGD, normale dans 1 cas, avait objectivé dans tous les autres cas des lésions œsophagiennes : des dépôts blanchâtres pour 2 patients, des sillons longitudinaux pour 1 patient, un aspect trachéalisé pour 6 enfants.

Le score de référence endoscopique de l'EoE EREFS (acronyme pour exudates, rings, edema, furrows and strictures) a été proposé comme outil standardisé pour classifier et classer la présence et la gravité des 5 principales caractéristiques endoscopiques de l'EoE. Cette classification semble également être utile pour évaluer la réponse au traitement [90].

Tableau 12 : Classification endoscopique des œsophagites à éosinophiles [89]

Critères majeurs	
Anneaux œsophagiens (aspect « pseudo-trachéal»)	
Grade 0 :	Aucun
Grade 1 :	Léger (discrets, circonférentiels visibles à l'insufflation)
Grade 2 :	Modéré (nets mais n'empêchant pas le passage de l'endoscope)
Grade 3 :	Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)
Exsudats (dépôts blanchâtres, plaques)	
Grade 0 :	Aucun
Grade 1 :	Modéré (< 10 % de la muqueuse)
Grade 2 :	Sévère (ne permettant pas le passage de l'endoscope)
Sillons longitudinaux	
Grade 0 :	Absent
Grade 1 :	Présents
Œdème (disparition de la vascularisation, pâleur de la muqueuse)	
Grade 0 :	Absent
Grade 1 :	Présent
Sténose	
Grade 0 :	Absente
Grade 1 :	Présente
Critères mineurs	
Friabilité muqueuse (passage de l'endoscope, biopsie)	
Grade 0 :	Absente
Grade 1 :	Présente
Rétrécissement de la lumière œsophagienne	
Grade 0 :	Absent
Grade 1 :	Présent

La méthode d'obtention des biopsies œsophagiennes est basée sur des études montrant que l'infiltration éosinophilique œsophagienne est parcellaire [90] et peut varier entre l'œsophage proximal et l'œsophage distal.

Pour pouvoir améliorer la sensibilité diagnostique, *The european Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology ana Nutrition (ESPGHAN)* a recommandé qu'au moins 6 biopsies soient obtenues à au moins deux endroits différents de l'œsophage, typiquement dans les moities distale et proximale de l'œsophage et doivent être ciblées sur les zones d'anomalies endoscopiques , principalement les exsudats blanchâtres et les sillons longitudinaux , qui sont associés à des pics d'éosinophiles plus élevés [90].

Des biopsies doivent également être réalisées malgré une apparence endoscopique normale de l'œsophage.

Il est également conseillé d'obtenir des biopsies de la muqueuse duodénale et gastrique au moment du diagnostic initial afin d'exclure une gastro-entérite à éosinophiles [90].

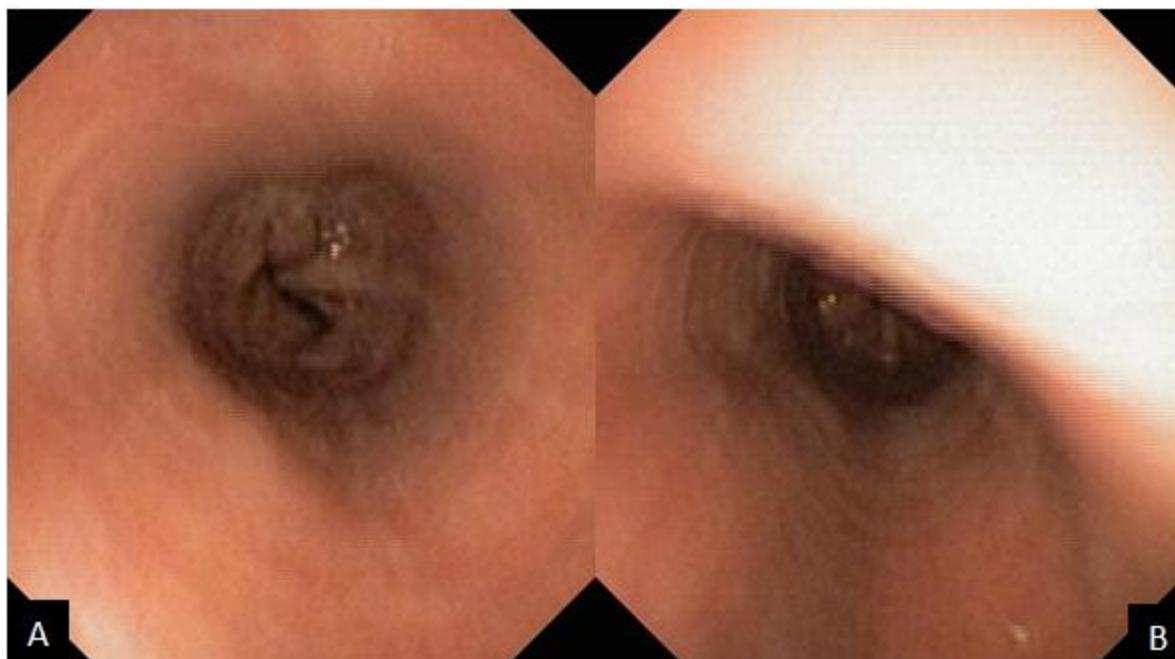


Figure 22 : Aspect de trachéalisation de l'œsophage

[Service de pédiatrie-CHU Hassan II]

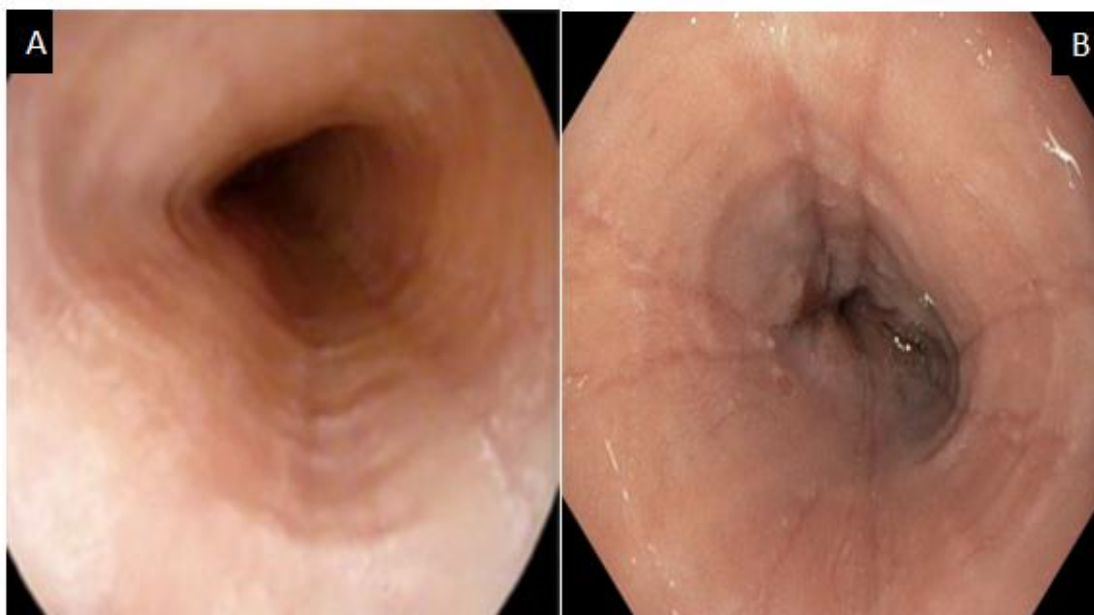


Figure 23 : Aspect de travées longitudinales de l'œsophage [91], [92]

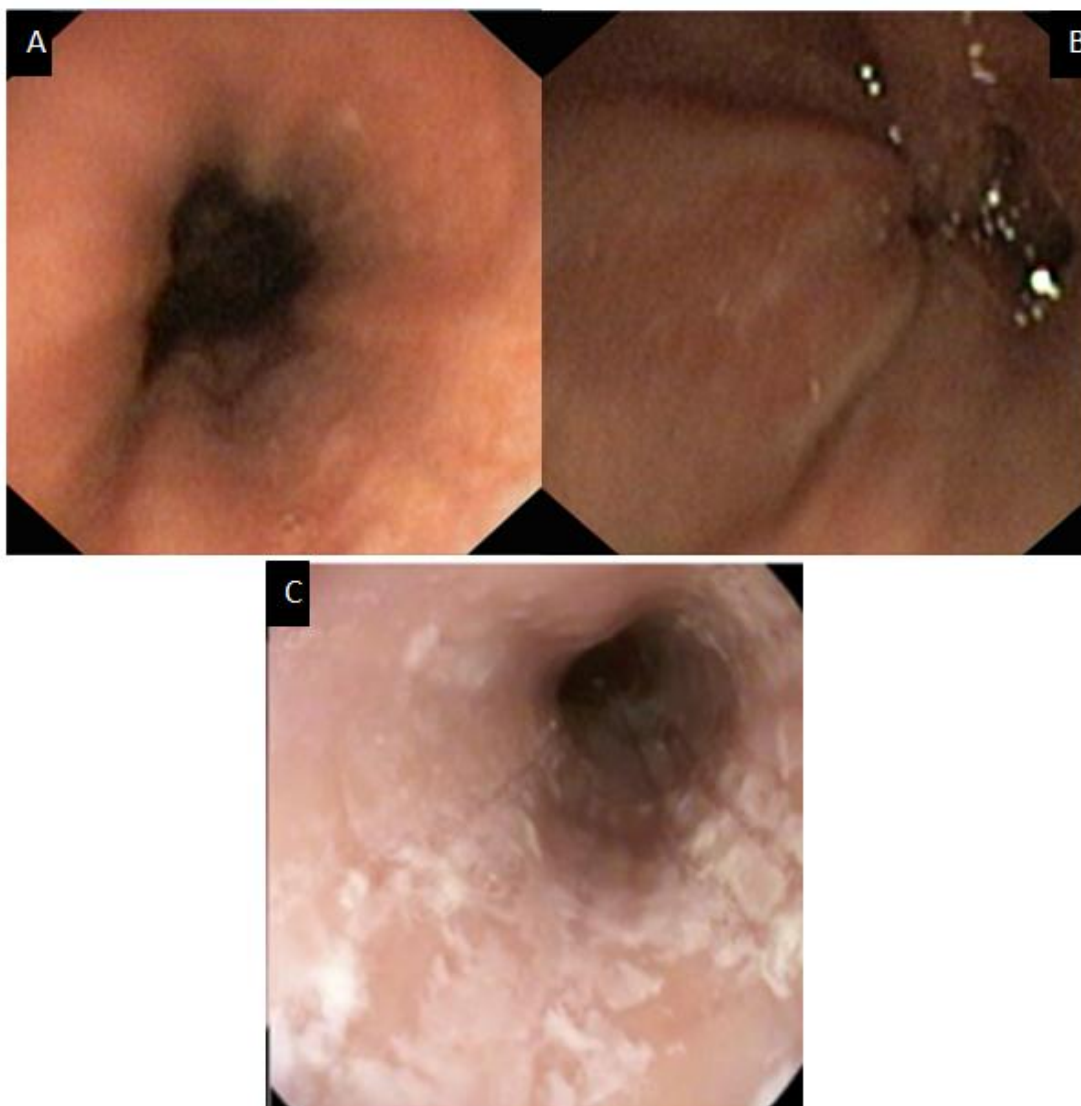


Figure24 : Muqueuse œsophagienne trachéalisée avec lésions blanchâtres punctiformes (A,B), [Service de pédiatrie–CHU Hassan II], dépôts blanchâtres au niveau de la muqueuse œsophagienne (C) [91]

5.3. Histologie

Actuellement le diagnostic histologique de l'EoE repose sur un seuil de 15 éosinophiles / CFG avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96% [10]. Il a été utile de disposer d'un seuil histologique pour le diagnostic afin de distinguer l'EoE des autres maladies inflammatoires de l'œsophage [90].

D'autres caractéristiques histologiques peuvent être trouvées comme les micros abcès, l'hyperplasie de la zone basale, les espaces intercellulaires dilatés, la superposition des éosinophiles, l'allongement des papilles et la fibrose de la lamina propria [90].

Ces anomalies histologiques ne sont pas spécifiques de l'EoE et peuvent être trouvées dans d'autres pathologies de l'œsophage mais ont tendance à être plus grave chez les patients atteints de l'EoE [90].

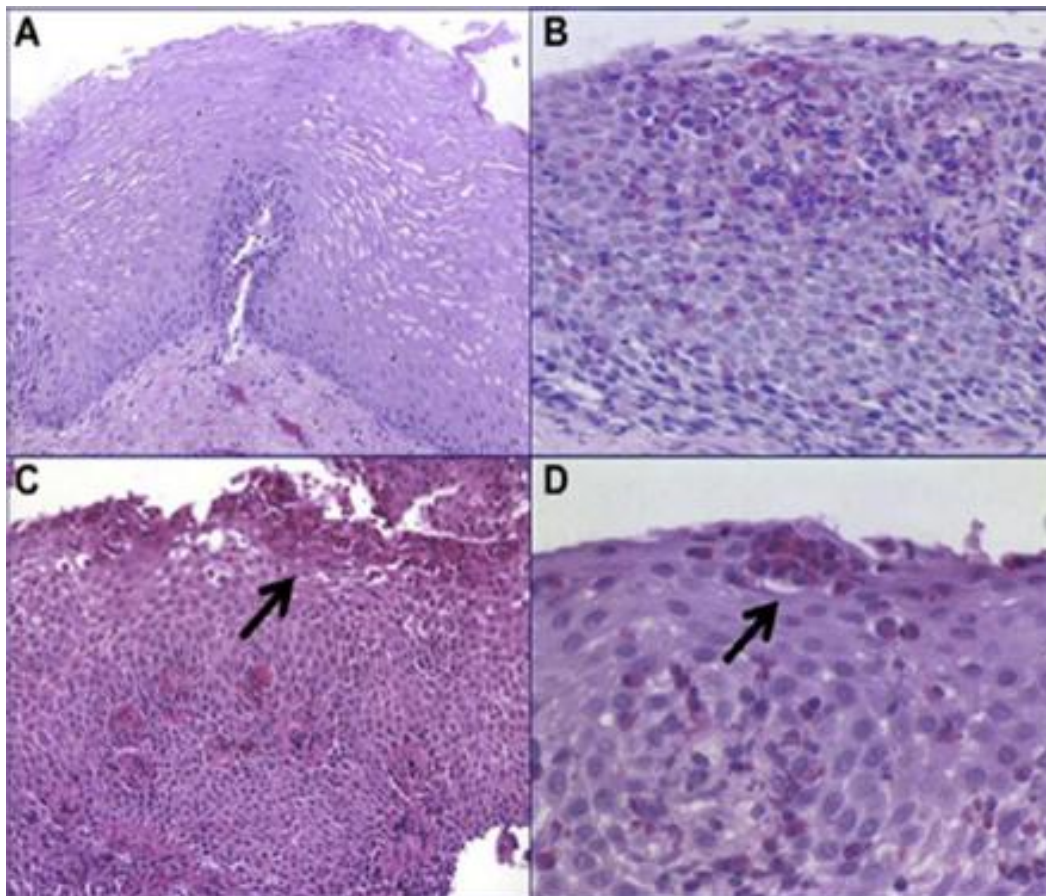


Figure 25 : Aspects histologiques de l'œsophage A , Aspect histologique normal B , EoE , C , EoE :superposition des éosinophiles , D :micros abcès [20]

Tableau 11 : Critères histologiques de l'EoE [93]

Critères majeurs de l'EoE	Critères mineurs de l'EoE
1. Densité maximale \geq 15 éosinophiles /CFG dans la couche superficielle de l'épithélium et dans le chorion	1. Hyperplasie de la zone basale
2. Présence de micro-abcès à éosinophiles	2. Allongement des crêtes papillaires dans le chorion
3. Signes de dégranulation des éosinophiles (présence de dépôts éosinophiles extracellulaire)	3. Œdème intercellulaire
	4. Fibrose collagène dense et inflammation chronique du chorion

Dans notre série, l'examen anatomopathologique a objectivé un seuil de \geq de 15 éosinophiles/CFG dans toutes les biopsies œsophagiennes.

III. Diagnostic

Le diagnostic de l'EoE a fait l'objet de plusieurs mises à jour au cours des deux dernières décennies avec la naissance de nouveaux concepts et de nouvelles preuves. En 2018, un consensus international [94] basé sur une revue systématique de la littérature et des avis d'experts a révisé les critères diagnostiques de l'EoE.

L'EoE est suspectée sur une base clinique avec des symptômes chroniques de dysfonctionnement de l'œsophage, qui peuvent se manifester de différentes manières, y compris mais sans s'y limiter : la dysphagie, l'impaction alimentaire, le refus d'alimentation, les régurgitations, les vomissements, les douleurs thoraciques, les douleurs abdominales et la malnutrition. Les comorbidités atopiques telles que l'asthme, la dermatite atopique ou les allergies alimentaires, ainsi que les antécédents familiaux d'EoE, doivent augmenter l'indice de suspicion clinique [95].

Comme ces symptômes ne sont pas spécifiques, les patients doivent être traités selon les indications cliniques. Les patients souffrant de dysphagie ou d'impaction alimentaire peuvent passer à une endoscopie oeso gastro duodénale en tant que test de première intention et avant tout traitement, tandis que les patients souffrant de pyrosis ou de vomissements peuvent subir d'autres tests ou un traitement médical (un IPP en cas de suspicion de reflux). La nécessité d'une endoscopie étant déterminée par des considérations cliniques [95].

Comme l'EoE se présente sous la forme d'un large éventail de symptômes, cet algorithme ne peut pas anticiper toutes les possibilités cliniques et laisse une marge de manœuvre pour une évaluation adaptée à l'âge du patient [95].

Lorsqu'une endoscopie est réalisée, le praticien doit évaluer les signes endoscopiques de l'EoE (y compris les anneaux œsophagiens, les sillons longitudinaux, les exsudats, les sténoses ou les rétrécissements) [95]. Dans tous les cas où l'EoE serait une possibilité clinique (même lorsque la muqueuse est normale), des échantillons de biopsie œsophagienne doivent être obtenus [95].

À ce stade de l'algorithme, un patient est considéré comme ayant une suspicion clinique d'EoE s'il présente des symptômes de dysfonctionnement de l'œsophage et ≥ 15 éosinophiles /CFG sur la biopsie.

Les premières guidelines [20], [96] exigeaient un traitement initial par les IPP pour tous les patients afin d'exclure le RGO et permettaient de poser le diagnostic d'EoE qu'après l'échec d'un traitement par IPP.

La principale nouveauté introduite par les récentes directives de consensus[94] est l'élimination de l'échec d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pour poser le diagnostic d'EoE.

Les IPP sont considérés actuellement comme une option thérapeutique pour l'EoE au même titre que les régimes alimentaires et les traitements stéroïdiens topiques, et ne constituent donc plus un critère diagnostique [94].

Tous les patients présentant une éosinophilie œsophagienne de ≥ 15 éosinophiles/CFG doivent être évalués pour des troubles qui causent ou contribuent potentiellement à l'éosinophilie œsophagienne autre que l'EoE. Le RGO, le syndrome hyperéosinophilique, les maladies gastro-intestinales autres que l'EoE, l'achalasie, la maladie de Crohn, les infections, les troubles du tissu conjonctif et les réactions d'hypersensibilité aux médicaments ont été associés à l'éosinophilie œsophagienne, mais ils sont peu fréquents et présentent des caractéristiques cliniques qui les distinguent facilement de l'EoE [95].

L'EoE est finalement diagnostiquée après que l'évaluation a montré qu'aucune autre étiologie ne contribue substantiellement aux symptômes et à l'éosinophilie œsophagienne [95].

Au total, bien que le délai du diagnostic dans notre étude est acceptable vu qu'on a le recours facile à l'endoscopie, les anatomo-pathologistes ont été sensibilisé quant aux spécificités histologiques de cette pathologie émergente afin d'améliorer d'avantage le diagnostic.

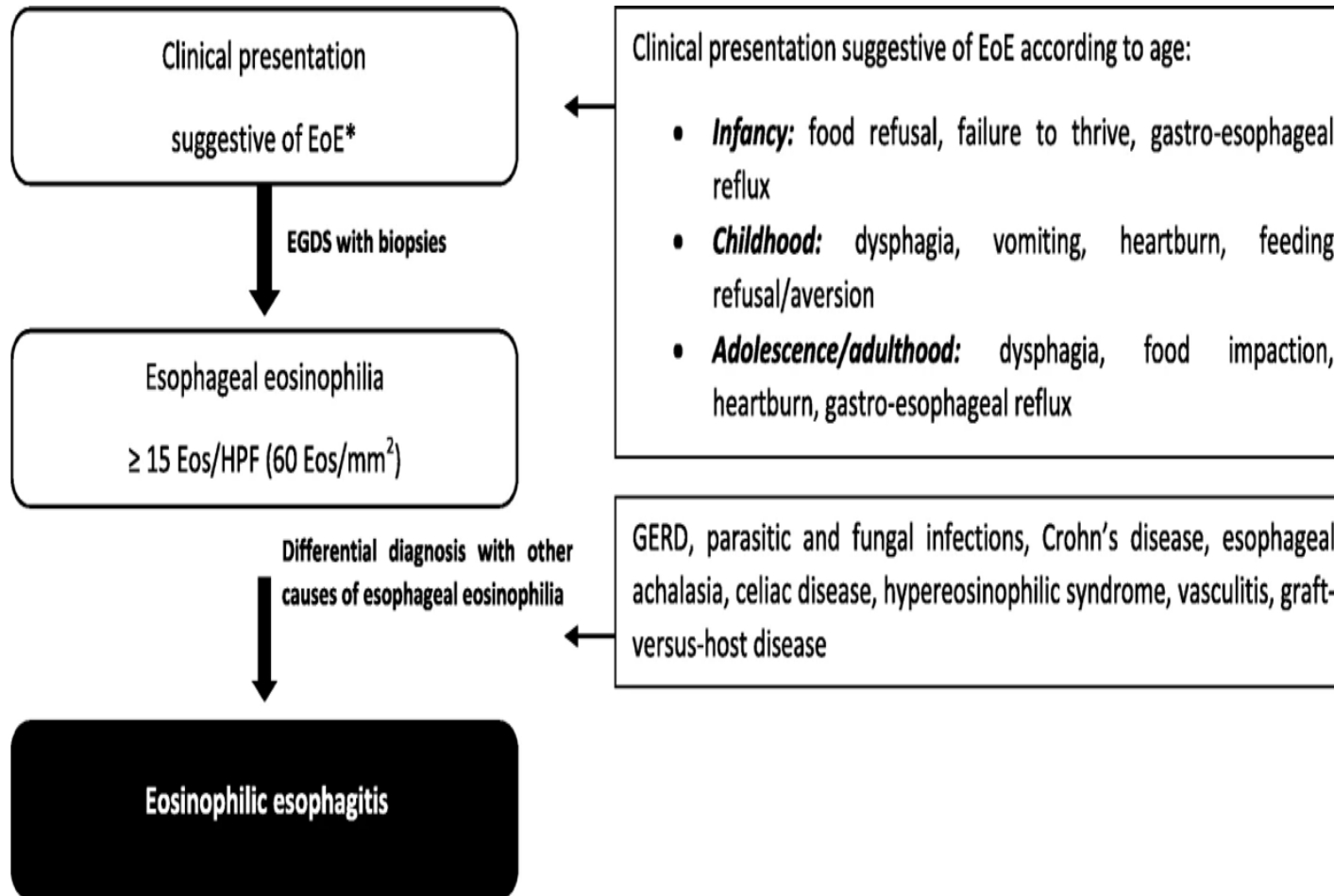


Figure 26 : L'algorithm de diagnostic de l'EoE [95]

Techniques moins invasives

Un examen instrumental prometteur est actuellement en cours de validation est l'Esophageal String-Test (EST). Constitué d'un fil de nylon dont l'extrémité distale est attachée à une capsule de gélatine qui capture les protéines associées aux éosinophiles dans la lumière œsophagienne, il a montré une bonne corrélation avec l'infiltration éosinophilique dans les échantillons de biopsie œsophagienne chez les enfants [90].

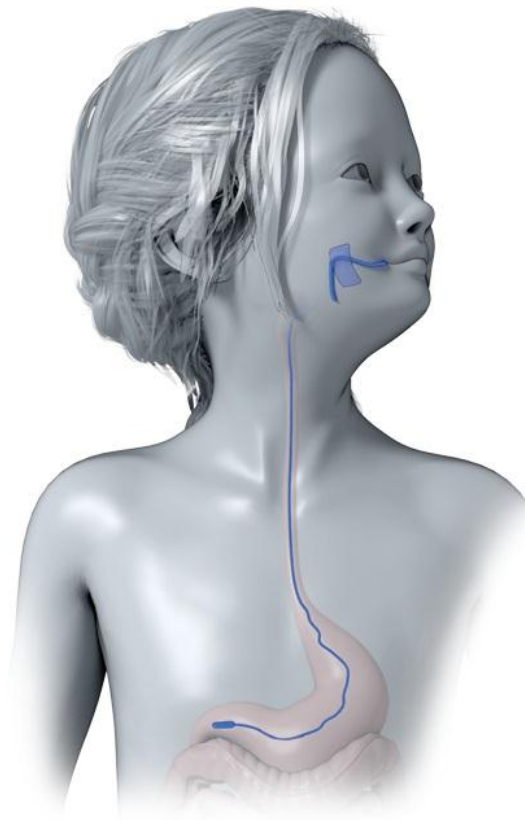


Figure 27: Esophageal string-test (EST)

D'autres biomarqueurs non invasifs sont également à l'étude afin de réduire la nécessité de recours à l'endoscopie et aux biopsies répétées [90]. Michael R et al dans leur étude, ont montré que les taux sanguins de la neurotoxine dérivée des éosinophiles et l'éotaxine 3 peuvent être utilisés comme marqueurs non invasifs pour la surveillance de l'EoE [97].

IV. Prise en charge thérapeutique

Les objectifs du traitement de l'EoE comprennent l'obtention d'une rémission clinique et histologique afin d'éviter une fibrose durable non traitable. [98]–[100]

L'algorithme de pratique clinique pour la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique est illustré dans la figure 28.

7.1. Les IPP

Selon les récentes directives de consensus [94], les IPP peuvent être choisis comme option de traitement de première intention, au même titre que les stéroïdes et les régimes d'alimentation

Étant donné la simplicité de leur administration et l'absence d'effets secondaires significatifs, ils constituent souvent le premier choix [90], [101], en particulier chez les patients présentant des symptômes bénins, une faible inflammation et un faible niveau de fibrose [102]. Une FOGD doit être répétée pour prouver son efficacité.

Les effets secondaires possibles reconnus sont la dysbiose, la malabsorption et un risque plus élevé d'infections gastro-intestinales et respiratoires [103].

7.2. Les stéroïdes

En raison de leur grande efficacité chez les patients atteints d'EoE, les corticostéroïdes sont souvent utilisés comme traitement de première intention dans les cas les plus graves ou en cas d'échec des IPP. Ils induisent une rémission clinique et histologique, préviennent systématiquement la fibrose et nécessitent moins d'endoscopies, raison pour laquelle ils sont souvent préférés au traitement diététique [95].

Bien que les stéroïdes systémiques soient très efficaces pour induire une rémission rapide de l'EoE et qu'ils puissent être utiles dans le traitement des patients présentant une fibrose et des symptômes sévères, ils sont entravés par leurs effets

indésirables et le rapport bénéfice-coût doit toujours être discuté avec la famille du patient [95].

Pour les corticostéroïdes déglutis, le Propionate de Fluticasone est un aérosol qui doit être administré dans la bouche et dégluti, ensuite le patient ne doit pas boire, manger ou se rincer la bouche pendant 30 minutes. Le budésonide visqueux est une préparation magistrale faite en utilisant la préparation pour nébuliseur (0.5mg pour 2ml), diluée dans 5g de sucralose [93].

Tableau 13 : Les options de première ligne pour le traitement de l'EoE pédiatrique [95]

Drug	Daily induction dosing (usually divided doses)
<i>Proton pump inhibitors</i>	
Omeprazole	1 mg/kg BID (max 20–40mg)
Lansoprazole	1 mg/kg BID (max 60 mg)
Esomeprazole	1 mg/kg QID (max 40 mg)
Pantoprazole	< 10years of age: 1 mg/kg QD (max 40mg) > 10 years of age: 20 mg QD (max 40 mg)
<i>Topical Steroids</i>	
Swallowed, inhaled fluticasone propionate	88–440 µg BID–QID (max 880–1760 µg)
Oral viscous budesonide	< 10years of age : 0,5mg BID (max 4 mg) > 10years of age : 1 mg D (max 4mg)
<i>Systemic steroids</i>	
Prednisone	1–2mg/kg BID (max 30 mg BID)

*BID :two times a day *QID : four times a day

7.3. Les modifications du régime alimentaire

L'élimination des allergènes et antigènes du régime alimentaire vise à supprimer les causes de l'inflammation et doit tenir compte du mode de vie des patients, de leur aptitude à l'observance et des ressources familiales [104].

Bien qu'elles aient été populaires il y a quelques années, elles sont aujourd'hui moins utilisées car d'autres options pharmacologiques sont disponibles [105].

Plusieurs stratégies diététiques ont été développées :

1) le régime d'élimination ciblé (TED), basé sur des tests d'allergie afin de reconnaître les allergènes potentiels et de les éliminer de l'alimentation.

2) le régime d'élimination empirique (EED) ou régime d'élimination des six aliments (SFED) qui élimine les aliments provoquant le plus fréquemment des réactions allergiques (par exemple, les " six grands " : lait de vache, œuf, soja, blé, arachides/noix et poisson/coquillages).

3) le régime élémentaire (ED) qui évite complètement toutes les protéines alimentaires potentiellement allergènes. Après l'établissement d'une résolution de l'activité histologique de la maladie, les aliments exclus doivent être réintroduits séparément pour obtenir un régime moins restrictif et plus efficace.

Les régimes d'élimination présentent un taux de réussite global qui varie entre 45 et 90 % selon les différentes approches. Par contre les principaux inconvénients de l'élimination alimentaire chez les enfants sont les carences nutritionnelles, la diminution de la qualité de vie, l'impact psychologique et le risque de développer des troubles de l'alimentation (par exemple l'anorexie et la boulimie, en particulier chez les adolescents) [105].

Tableau 14 : Résumé des différents régimes d'élimination [95]

Dietary approach	Definition	Indication	Success rate	Advantages	Disadvantages
Elemental diet	Diet consisting of amino acid-based formula	In patients with multiple allergies, growth stop, severe disease unresponsive to therapy or unable to follow a highly restrictive diet.	90%	Allergen-free Nutritionally complete	Taste (feeding tube could be needed) Expensive Age relevance Elimination of all foods Negative impact on the quality of life.
Empiric elimination diet or six-food elimination diet	Elimination of « big six » major food allergens from the diet (milk, egg, wheat, soy, peanut/tree, nut, and fish/shellfish)	In the absence of specific allergic sensitization to foods.	72%	Allergy testing not needed	Several eliminations could be unnecessary Only four foods may be essential Expensive Nutritional deficiency.
Targeted diet	Elimination of foods with a positive response to allergy testing	Strongly suspected food allergy based on the clinical history and positive allergy testing.	45–77%	Food specificity Nutritional presentation	Different testing precision and technique among centers Low negative predictive value of milk testing Unnecessary avoidance if sensitization without clinical allergy.

4.4. Le traitement endoscopique [106]

La dilatation endoscopique de l'œsophage peut être efficace en cas d'anneaux ou de sténoses de haut grade (moins de 10 mm), ou pour la libération du bolus, notamment en cas de dysphagie sévère.

Cette approche qui traite les altérations fibrosténotiques et structurelles, montre une bonne tolérance avec un soulagement symptomatique durable.

Elle doit être envisagée dans les cas qui ne répondent pas à la thérapie médicale ou à la diététique initiale. On s'efforce d'obtenir un diamètre œsophagien de 16–17 mm afin de prévenir et de traiter les impactions alimentaires. Bien que très peu fréquente, l'oesophagectomie chirurgicale est l'option thérapeutique extrême en cas de complications.

Dans notre série, on n'a pas noté de sténose œsophagienne dans le cadre de l'EoE d'où le non recours à cette thérapeutique.

4.5. Les autres thérapies

D'autres traitements médicamenteux ont été étudiés, comme les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (Montelukast) [107], les immunomodulateurs (par exemple Azathioprine, 6 mercaptopurine) [108] et le Cromogliclate de sodium visqueux par voie orale [109], mais sans montrer d'efficacité.

Les résultats du premier essai de phase III du Dupilumab, un anticorps qui inhibe la signalisation des protéines IL-4 et IL-13, ont mis en évidence la façon dont ce médicament modifie les caractères structurels et histologiques de l'EoE et diminue les symptômes des patients [110].

Par conséquent, en septembre 2020, la FDA (food and drug administration) a approuvé une thérapie expérimentale innovante avec le Dupilumab pour le traitement de l'EoE chez les patients âgés de 12 ans et plus.

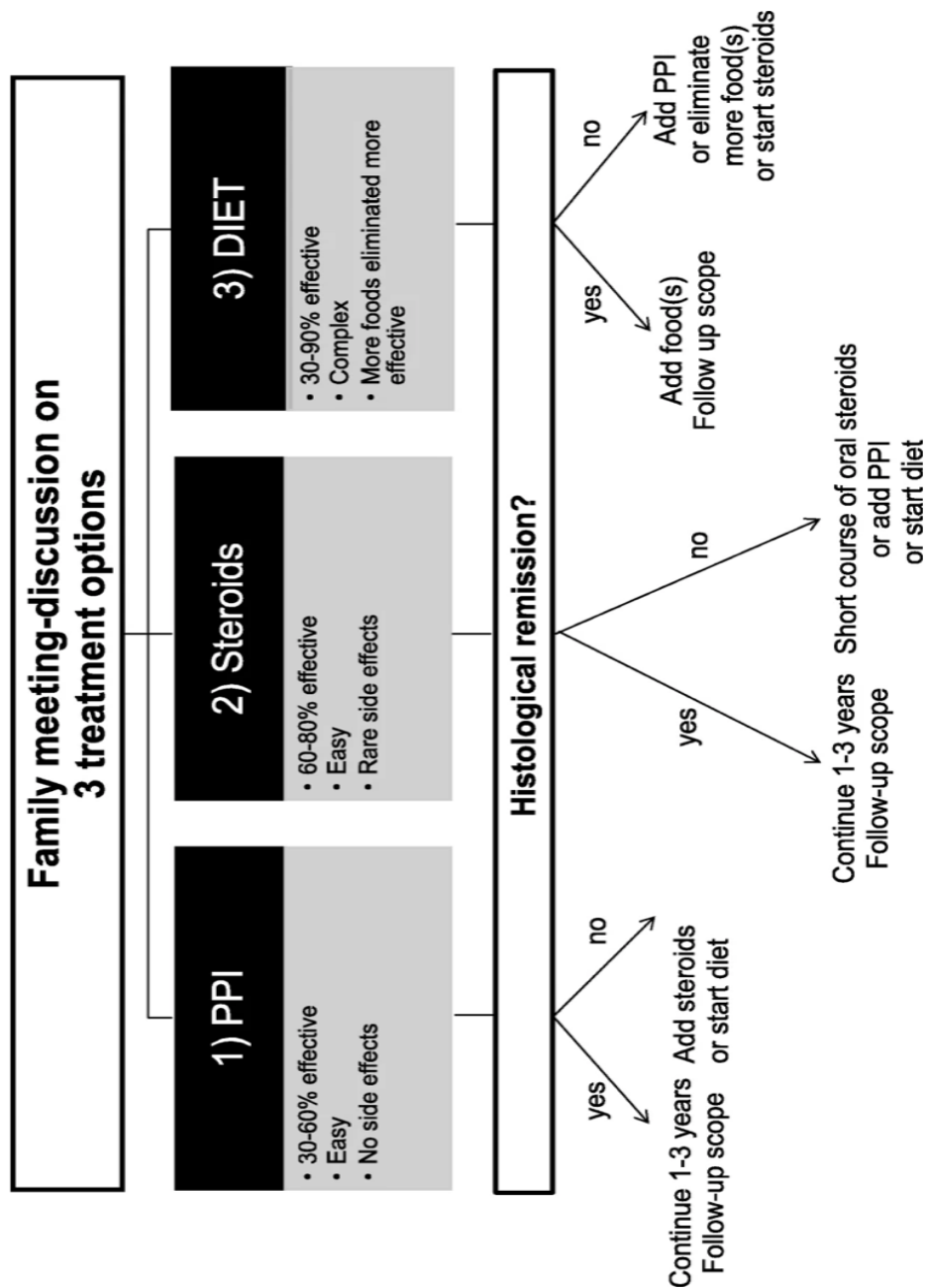


Figure 28 : L'algorithme du traitement de l'EoE[95]

CONCLUSION

L'EoE est une entité récemment reconnue pour laquelle l'intérêt est croissant.

A travers notre travail, nous avons essayé d'illustrer les difficultés diagnostiques de l'EoE.

Bien qu'il existe des caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques, mais aucun n'est spécifique de l'EoE rendant parfois le diagnostic difficile à poser.

Le dernier consensus publié par *l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* a permis de définir l'EOE comme une maladie clinico-pathologique caractérisée cliniquement par des symptômes de dysfonctionnement œsophagien et histologiquement par ≥ 15 éosinophiles/CFG.

Bien que la caractéristique histologique de l'éosinophilie soit le facteur clé du diagnostic, elle n'est pas pathognomonique de l'EoE. Par conséquent pour poser un diagnostic approprié, il est essentiel d'éliminer les autres causes d'éosinophilie œsophagienne.

La nature chronique de L'EOE nécessite un traitement à long terme pour éviter les récives et les complications.

La prise en charge dont l'objectif est l'amélioration histologique de l'éosinophilie œsophagienne et la restauration d'une croissance normale chez les enfants pédiatriques comprend des interventions diététiques, pharmacologiques, et endoscopiques.

Notre travail s'est limitée d'étudier les aspects diagnostiques et nous soulignons l'intérêt de mener une étude sur les différents aspects de prise en charge thérapeutique.

RESUME

RÉSUMÉ

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie inflammatoire chronique de l'œsophage définie par une réponse immunitaire anormale de la muqueuse œsophagienne vis-à-vis des allergènes se traduisant par une infiltration chronique de la muqueuse par des polynucléaires éosinophiles.

Le but de notre étude est d'analyser la symptomatologie, de discuter les différents examens biologiques et de souligner l'importance de la fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) et de l'analyse histologique des biopsies pour la confirmation du diagnostic.

Il s'agit d'un travail rétrospectif, descriptif et analytique, concernant 10 cas d'EoE à l'unité de gastro-entérologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès à partir des données des registres de l'endoscopie sur une période de 8ans (décembre 2013-mars 2021).

L'âge moyen de nos patients est de 4 ans et 1 mois avec des extrêmes allant de 7mois à 11 ans ; avec une nette prédominance masculine 7 garçons et 3 filles (sexe ratio G/F= 2,3).

Cliniquement, les signes fonctionnels sont dominés par les vomissements chroniques (60%) et les épigastralgies (40%).

Concernant les examens complémentaires; 60% des patients ont bénéficié d'un dosage des IgE totales. Par ailleurs tous les patients ont bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale avec des biopsies œsophagiennes étagées dont l'analyse

histologique a permis de confirmer le diagnostic de l'œsophagite à éosinophiles en mettant en évidence l'infiltration de la muqueuse par plus de 15 éosinophiles par champs.

Notre étude nous a permis de conclure que l'EoE chez l'enfant est une pathologie œsophagienne allergique émergente, dont le diagnostic est probablement sous-estimé et dont les manifestations cliniques sont peu spécifiques. La fibroscopie et l'analyse histologique des biopsies restent indispensables pour établir le diagnostic.

SUMMARY

Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus defined by an abnormal immune response of the esophageal mucosa to allergens resulting in a chronic infiltration of the mucosa by eosinophils.

The aim of our study is to analyze the symptomatology, to discuss the different biological examinations and to underline the importance of esogastroduodenal fibroscopy and histological analysis of biopsies for the confirmation of the diagnosis.

This is a retrospective, descriptive and analytical work, concerning 10 cases of eosinophilic esophagitis in the gastroenterology unit of the Pediatric Department of the Hassan II University Hospital of Fez from the data of the endoscopy registered over a period of 8 years (december 2013–march 2021).

The average age of our patients is 4 years and 1 month with extremes ranging from 7 months to 11 years , with a clear male predominance 7 boys and 3 girls (sex ratio= 2.3).

Clinically, the functional signs are dominated by chronic vomiting (60%) and epigastralgia (40%).

Concerning complementary examinations, 60% of the patients underwent a total IgE assay. In addition, all patients underwent oesogastroduodenal fibroscopy with oesophageal biopsies whose histological analysis confirmed the diagnosis of eosinophilic oesophagitis.

We conclude that eosinophilic esophagitis in children is an emerging allergic esophageal pathology with unspecific clinical manifestations. Fibroscopy and histological analysis of biopsies remain essential to establish the diagnosis.

ملخص

يعد التهاب المريء الإيوزينوفيلي مرضا التهابيا مزمن يصيب المريء، يحدث بفعل الاستجابة المناعية غير الطبيعية للغشاء المخاطي للمريء لمسببات الحساسية مما يؤدي إلى ارتشاح مزمن للغشاء المخاطي عن طريق الخلايا متعددة النوى اليوزيني.

تهدف دراستنا إلى تحليل الأعراض، وبسط الفحوصات البيولوجية المختلفة، مع التأكيد على أهمية التنظير المريئي والمعدني والاثنى عشر المعوي بمعية التحليل النسيجي للعينات، من أجل تأكيد التشخيص. بحثنا هو دراسة وصفية تحليلية لتجربة قسم طب الاطفال بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس من خلال تتبع عشر حالات من الأطفال على امتداد ثمان سنوات منذ شهر دجنبر 2013 إلى غاية شهر مارس 2021 بالاعتماد على المعطيات المأخوذة من سجلات التنظير الداخلي للجهاز الهضمي.

تنقسم عينة دراستنا إلى سبعة ذكور وثلاثة فتيات حيث نسبة الجنس 1/2,3 هي وهذا ما يدل على الهيمنة الواضحة للذكور. متوسط سنهم هو أربع سنوات وشهر واحد. وتتراوح أعمار عينة دراستنا ما بين 7 أشهر و 11 سنة.

ولقد توصلنا إلى النتائج التالية:

- سريريا يهيمن القئ المزمن بنسبة 60% ، والألم اليوزيني بنسبة 40%.
- بالنسبة للفحوصات التكميلية، فقد خضع 60% من المرضى إلى تقييم قياس IgE كاملة. وجميع مرضانا خضعوا للتنظير المريئي والمعدني والاثنى عشر مع أخذ عينات المريء، أكد تحليلها النسيجي تشخيص إلتهاب المريء اليوزيني.
- إن إلتهاب المريء اليوزيني عند الأطفال هو بمثابة مرض مريئي حساسي بدأ الاهتمام به حديثا ، مظاهره السريرية غير خاصة به تماما. لهذا فالتنظير، والتحليل النسيجي للعينات يظان ضرورين وأساسيين لتحديد ورصد التشخيص.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Attwood et S. Sabri, « Historical Aspects of Eosinophilic Esophagitis: From Case Reports to Clinical Trials », *Dig. Dis.*, vol. 32, n° 1-2, p. 34-39, 2014, doi: 10.1159/000357007.
- [2] Landres RT, Kuster GG, Strum WB: Eosino-philic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1928- 1301..
- [3] Münch R, Kuhlmann U, Makeh M, et al: Eo- sinophilic esophagitis, a rare manifestation of eosinophilic gastroenteritis (in German). *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:731- 734 .
- [4] Matzinger MA, Daneman A: Esophageal in- volvement in eosinophilic gastroenteritis. *Pe- diatr Radiol* 1983;13:35-38. ».
- [5] Attwood S, Smyrk T, deMeester T, Jones J: Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinic pathological syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38;109-116. .
- [6] Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J: Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete en- doscopic findings (in German). *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1419-1429 .
- [7] Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA: Eosinophilic oe- sophagitis attributed to gastroesophageal re- flux, improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503- 1512 .
- [8] S. E. Attwood et G. T. Furuta, « Eosinophilic Esophagitis », *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 43, n° 2, p. 185-199, juin 2014, doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.010.
- [9] Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39:373-377. [PubMed: 15448427]
- [10] G. T. Furuta *et al.*, « Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and

- Treatment », *Gastroenterology*, vol. 133, n° 4, p. 1342-1363, oct. 2007, doi:10.1053/j.gastro.2007.08.017.
- [11] M. A. Ruffner, K. Kennedy, et A. Cianferoni, « Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications », *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 15, n° 1, p. 83-95, janv. 2019, doi:10.1080/1744666X.2019.1544893.
- [12] F. Clayton et K. Peterson, « Eosinophilic Esophagitis », *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 28, n° 1, p. 1-14, janv. 2018, doi: 10.1016/j.giec.2017.07.011.
- [13] Sleiman PM, March M, Hakonarson H. The genetic basis of eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(5):701-7 .
- [14] Sleiman PM, Wang ML, Cianferoni A, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun* 2014;5:5593. .
- [15] D'Mello RJ, Caldwell JM, Azouz NP, et al. LRRC31 is induced by IL-13 and regulates kallikrein expression and barrier function in the esophageal epithelium. *Mucosal Immunol* 2016;9(3):744-56 .
- [16] Amaral AF, Minelli C, Guerra S, et al. The locus C11orf30 increases susceptibility to poly-sensitization. *Allergy* 2015;70(3):328-33 .
- [17] Krishnamurthy P, Kaplan MH. STAT6 and PARP family members in the development of T Cell-dependent allergic inflammation. *Immune Netw* 2016;16(4): 201-10. .
- [18] Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2014;7(3):718-29 .
- [19] Elizabeth T. Jensen, and Evan S. Dellon, Environmental and infectious factors in eosinophilic esophagitis, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Oct; 29(5): 721-729 .

- [20] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:3–20. [PubMed: 21477849] .
- [21] Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology*. 2005; 129:985–94. [PubMed: 16143136] .
- [22] Krupp NL, Sehra S, Slaven JE, Kaplan MH, Gupta S, Tepper RS. Increased prevalence of airway reactivity in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51:478–83. [PubMed: 26509459] .
- [23] Arias A, Gonzalez–Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta–analysis. *Gastroenterology*. 2014; 146:1639–48. [PubMed: 24534634] .
- [24] Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:796–7. [PubMed: 14564365] .
- [25] Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–8.
- [26] Spergel JM, Aceves SS, Kliewer K, et al. New developments in patients with eosinophilic gastrointestinal diseases presented at the CEGIR/TIGERS Symposium at the 2018 American academy of allergy, asthma & immunology meeting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 142(1):48–53. PubMed PMID: 29803797. .
- [27] Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez–Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):208–217. 17 e1–7. Epub 2011 / 01 /08. doi: S0091–6749(10)01654–4 . PubMed PMID: 21211656; PMCID: 3027004. .

- [28] Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S, Lajus M, Montigny L, Payen E, Yang DD, Dupont C. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr*. 2019 Apr;26(3):182–190. doi: 10.1016/j.arcped.2019.02.005. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30827775..
- [29] O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757265; PMCID: PMC5787048. .
- [30] Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, et al. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *PubMed PMID: 17873744 J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;453:319–328. .
- [31] Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *PubMed PMID: 17208603 J Allergy Clin Immunol*. 2007;1191:206–212.
- [32] L. C. Kottyan et M. E. Rothenberg, « Genetics of eosinophilic esophagitis », *Mucosal Immunol.*, vol. 10, n° 3, p. 580-588, mai 2017, doi: 10.1038/mi.2017.4.
- [33] Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis: incidence and prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:15-25
- [34] Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(9):1116–1125. doi: 10.1111/apt.15231. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887555..
- [35] Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51:55- 62 .

- [36] La Orden Izquierdo E, Gutiérrez Junquera C, Mahillo-Fernández I, et al. Increasing incidence of paediatric eosinophilic esophagitis in the southwestern of the region of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immu- nol*. 2019;29:24-29 .
- [37] Gonçalves LO, Lopes MM, Rezende ER, et al. Incidence of childhood eosinophilic esophagitis in central Brazil: how many are we missing? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:241-245 .
- [38] Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:72–80 .
- [39] Díaz-Quijano FA. Regresiones aplicadas al estudio de eventos discretos en epidemiología. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2016;48:9–15 .
- [40] Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, et al. Ris- ing incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6:29-37 .
- [41] UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT L'ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES CHEZ L'ENFANT 2018: A propos de deux cas et revue de la littérature Mr. EL BACHTI Abdellah.
- [42] Zdanowicz K, Kucharska M, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM, Daniluk U. Eosinophilic Esophagitis in Children in North-Eastern Poland. *J Clin Med*. 2020;9(12):3869. Published 2020 Nov 28. doi:10.3390/jcm9123869
- [43] J. H. Roh, E. Ryoo, and H. Tchah, "Clinical Manifestations of Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents: A Single-Center, Matched Case-Control Study," *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, vol. 23, no. 4. The Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, p. 319, 2020..

- [44] M. Levin et C. Motala, « Eosinophilic oesophagitis in Cape Town, South Africa », *Clin. Transl. Allergy*, vol. 1, n° S1, p. P26, 2045-7022-1-S1-P26, déc. 2011, doi: 10.1186/2045-7022-1-S1-P26.
- [45] Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, Abonia JP, Assa'ad AH, Kovacic MB, Biagini Myers JM, Bochner BS, He H, Hershey GK, Martin LJ, Rothenberg ME. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):160-5.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.037. PMID: 20620568; PMCID: PMC2904342. .
- [46] A. H. Assa'ad *et al.*, « Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 119, n° 3, p. 731-738, mars 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.044.
- [47] E. Gómez Torrijos *et al.*, « Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic, and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain », *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, vol. 27, n° 2, p. 104-110, avr. 2017, doi: 10.18176/jiaci.0112.
- [48] A. Hoofien *et al.*, « Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER) », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 68, n° 4, p. 552-558, avr. 2019, doi: 10.1097/MPG.0000000000002215.
- [49] Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1230-6.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.015. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23954315..

- [50] P. Azzano, F. Villard Truc, S. Collardeau-Frachon, et A. Lachaux, « Children with eosinophilic esophagitis in real life: 10 years' experience with a focus on allergic management », *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, vol. 48, n° 3, p. 244-250, mai 2020, doi: 10.1016/j.aller.2019.07.013.
- [51] J. L. A. Marcelino, R. C. de Aguiar, F. C. Duarte, A. C. Costa, et M. A. Pereira-Barbosa, « Pediatric eosinophilic esophagitis in Portugal, p. 9.
- [52] van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(1):47-52. e5. [PubMed: 22963642] .
- [53] Elitsur Y, Aswani R, Lund V, Dementieva Y. Seasonal distribution and eosinophilic esophagitis: the experience in children living in rural communities. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(3):287-8. [PubMed: 23164688] .
- [54] Elias MK, Kopacova J, Arora AS, et al. The Diagnosis of Esophageal Eosinophilia is Not Increased in the Summer Months. *Dysphagia.* 2014
- [55] Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(5): 451-3. [PubMed: 17450024].
- [56] Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(4):509-15. [PubMed: 19925501] .
- [57] Iwanczak B, Janczyk W, Ryzko J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci.* 2011; 56(2):151-7. [PubMed: 22008313] .
- [58] Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol.* 2013; 48(1):81-5. [PubMed: 22618806] .

- [59] Hiremath G, Byramji D, Pacheco A, Constantine G, Davis C, Shulman R, Olive A. Eosinophilic Esophagitis in Children and Its Relationship with Parental Allergies: Texas Children's Hospital Experience. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb;61(2):501–6. doi: 10.1007/s10620-015-3903-6. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26441283; PMCID: PMC4731276. .
- [60] Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immuno- pathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568–575.
- [61] Alexander, E.S. et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 1084–1092.e1081 (2014) .
- [62] Virchow JC. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Dig Dis*. 2014;32(1–2):54–60. doi: 10.1159/000357010. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24603381.
- [63] Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic esophagitis: an important comorbid condition of asthma? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):56–64. doi:10.1007/s12016-018-8670-7 .
- [64] González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:582–590.e582. doi:10.1016/j.anai.2017.02.006.
- [65] Doucet-Ladevèze R, Holvoet S, Raymond F, et al. Transcriptomic analysis links eosinophilic esophagitis and atopic dermatitis. *Front Pediatr*. 2019;7:467. doi:10.3389/fped.2019.00467 .

- [66] Benninger MS, Strohl M, Holy CE, Hanick AL, Bryson PC. Prevalence of atopic disease in patients with eosinophilic esophagitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(8):757–62..
- [67] « Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, Chen X, Wang BM. An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications. *Digestion.* 2021;102(3):342–356. doi: 10.1159/000508191. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32570246..
- [68] An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications Samiullah KhanaRidolo E, Martignago I, Pellicelli I, Incorvaia C. Assessing the risk factors for refractory eo- sinophilic esophagitis in children and adults. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:1–9..
- [69] Spechler SJ. Histologic features of gastro- esophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;8(7): 472–3.
- [70] Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and con- troversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(7):379–86 .
- [71] Patton T, Chugh A, Padhye L, DeGeeter C, Guandalini S. Pediatric Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis: Outcome of Dietary Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Aug;69(2):e43–e48. doi: 10.1097/MPG.0000000000002343. PMID: 30921260.
- [72] Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, Genta RM, Dellon ES. Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Celiac Disease on Biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Aug;13(8):1426–31. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.018. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25724709; PMCID: PMC4509819. .

- [73] Capucilli P, Cianferoni A, Grundmeier RW, Spergel JM. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):711–6 .
- [74] Talathi S, Knight T, Dimmitt R, Mestre J, Jester T. Concurrent eosinophilic esophagitis in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(3):313–6 .
- [75] Romano C, Chiaro A, Lucarelli S, et al. Mucosal cytokine profiles in paediatric eosinophilic oesophagitis: a case–control study. *Dig Liver Dis* 2014; 46(7): 590–5. .
- [76] A. Papadopoulou, y S. Koletzko, z R. Heuschkel, J.A. Dias, K.J. Allen, S.H. Murch, S. Chong, F. Gottrand, S. Husby, P. Lionetti, M.L. Mearin, F.M. Ruemmele, M.G. Schappi, A. Staiano, M. Wilschanski, and Y. Vandenplas, for the ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood, *JPGN*, volume 58, Number 1, january 2014. .
- [77] Inage E, Furuta GT, Menard–Katcher C, Masterson JC. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G879–G886. doi:10.1152/ajpgi.00174.2018 .
- [78] Walsh S, Antonioli D, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children—a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:390 –396 .
- [79] Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216–1225. .
- [80] Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422–1430 .

- [81] Esposito S, Marinello D, Paracchini R, et al. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:452- 456. .
- [82] Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003;48: 22-29 .
- [83] Marlais M, Francis ND, Fell JM, Rawat DJ. Blood tests and histological correlates in children with eosinophilic oesophagitis. *Acta Paediatr.* 2011 Aug;100(8):e75-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02210.x. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21352358.
- [84] Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):157-67; xi. doi: 10.1016/j.giec.2007.09.004. PMID: 18061109..
- [85] Liacouras C, Wenner W, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-385 .
- [86] Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336 -343 .
- [87] Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:496-502 .
- [88] Laurent Beaugerie, Harry Sokol, LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 .
- [89] 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 ; 62 : 489-95 .

- [90] 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 European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58 .
- [91] E. Gomez Torrijos *et al.*, « Eosinophilic Esophagitis: Review and Update », *Front. Med.*, vol. 5, p. 247, oct. 2018, doi: 10.3389/fmed.2018.00247.
- [92] A. De Matteis *et al.*, « Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach », *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 16, n° 3, p. 206-214, nov. 2020, doi: 10.2174/1573396315666191004110549.
- [93] Gastroentérologie pédiatrique – Frédéric Gottrand, Dominique Turck 2016.
- [94] Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* WB Saunders. 2018;154:319–332.e3
- [95] Barni, S., Arasi, S., Mastroilli, C. et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr* 47, 230 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01178-2> .
- [96] Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, et al. Summary of the first international gastrointestinal eosinophil research symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:370–391. [PubMed: 17873754].
- [97] Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, Putnam PE, Rothenberg ME. Potential of blood eosinophils, eosinophil–derived neurotoxin, and eotaxin–3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Nov;4(11):1328–36. doi:10.1016/j.cgh.2006.08.013. Epub 2006 Oct 23. PMID: 17059896. .
- [98] Muir AB, Brown–Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:391–9 .

- [99] Whelan KA, Godwin BC, Wilkins B, Elci OU, Benitez A, DeMarshall M, et al. Persistent basal cell hyperplasia is associated with clinical and endoscopic findings in patients with histologically inactive eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1475–1482.e1.
- [100] Kasagi Y, Dods K, Wang JX, Chandramouleeswaran PM, Benitez AJ, Gambanga F, et al. Fibrostenotic eosinophilic esophagitis might reflect epithelial lysyl oxidase induction by fibroblast-derived TNF- α . *J allergy Clin Immunol* Elsevier Inc. 2019;144:171–82.
- [101] Ruffner MA, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep Current Medicine Group LLC* 1. 2017a;17:54
- [102] Shoda T, Wen T, Aceves SS, Abonia JP, Atkins D, Bonis PA, et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* Elsevier Ltd. 2018;3(7):477–88. .
- [103] Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(7):1295–302 .
- [104] Bashaw H, Schwartz S, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Tutorial: nutrition therapy in eosinophilic esophagitis—outcomes and deficiencies. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2020;44(4):600–9. <https://doi.org/10.1002/jpen.1738> .
- [105] Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2019b;49(3):269–84. <https://doi.org/10.1111/cea.13360>..
- [106] Akhondi H. Diagnostic approaches and treatment of eosinophilic esophagitis. A review article. *Ann med Surg* [internet] Elsevier Ltd. 2017;20:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.06.022> .

- [107] Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Elsevier Ltd.* 2017;15:214–221.e2».
- [108] Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(10):865–9 .
- [109] Lieberman JA, Zhang J, Whitworth J, Cavender C. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the use of viscous oral cromolyn sodium for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Elsevier Inc.* 2018;120:527–31 .
- [110] Wechsler JB, Hirano I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J allergy Clin Immunol Elsevier Inc.* 2018;142:24–31.e2 .



أطروحة رقم 22/032

سنة 2022

إلتهاب المرئ الإبيزونوفيلي عند الطفل: مظاهر التشخيص - السريرية والمنظارية والنسجية -

(بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/21

من طرف

الآنسة هبة حموا

المزداة في 1996/09/21 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

إلتهاب المرئ - الإبيزونوفيل - المنظار الداخلي للمرئ والمعدة - العينات المرينية - الطفل

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد المصطفى حيدة أستاذ في علم أمراض الأطفال
الأعضاء	السيدة لخضر ادريسي منية أستاذة في علم أمراض الأطفال
	السيدة ليلي شباني أستاذة في علم التشريح المرضي
	السيدة منية اليوسفي أستاذة في علم أمراض المعدة والأمعاء
	السيد عبد الله اولمعتي أستاذ في علم أمراض الأطفال