

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES

CHEZ L'ENFANT

**Centre de référence des affections chroniques et malformatives
de l'œsophage**
(CRACMO)



Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques
(FIMATHO)



Juillet 2022

1	Liste des abréviations	3
2	Synthèse à destination du médecin traitant	4
3	Introduction et définition	7
4	Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
5	Diagnostic et évaluation initiale	9
5.1	Objectifs	9
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
5.3	Circonstances cliniques de découverte / Suspicion du diagnostic	9
5.4	Diagnostics différentiels	11
5.5	Place de l'endoscopie digestive pour la confirmation diagnostique	11
5.6	Place de l'anatomopathologie pour la confirmation diagnostique	13
5.7	Bilan allergologique	13
5.8	Annnonce du diagnostic et information du patient	14
6	Prise en charge thérapeutique	14
6.1	Modalités	14
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
6.3	Prise en charge pharmacologique d'induction	15
6.4	Prise en charge diététique	18
6.4.1	Mise en place d'un régime d'éviction	18
6.4.2	Bilan nutritionnel initial et de surveillance	19
6.5	Traitement d'entretien : prévention des rechutes	19
6.6	Prise en charge des complications	19
6.6.1	Impaction alimentaire	19
6.6.2	Sténose œsophagienne	19
6.6.3	Perforation œsophagienne	20
6.7	Education thérapeutique et modification du mode de vie / qualité de vie	21
6.8	Recours aux associations de patients	21
7	Suivi	21
7.1	Objectifs	21
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	22
7.3	Rythme et contenu des consultations	22
7.4	Place de l'endoscopie digestive dans le suivi	23
7.5	Soutien diététique, psychologique et financier	23
8	Annexes	25
	Annexe 1 Coordonnées du centre de référence	25
	Annexe 2 Liste des participants	26
	Annexe 3 Pediatric EoE Symptom Score (PEESS v2.0)	27
	Annexe 4 Score EoE Endoscopic Reference Score (EREFS)	33
	Annexe 5 Score EoE histology scoring system (EoEHSS)	34
	Annexe 6 Préparation magistrale à base de BUDESONIDE	37
	Annexe 7 Efficacité des régimes d'éviction dans l'œsophagite à éosinophiles	38
9	Bibliographie	39

1 Liste des abréviations

A	Adultes
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANKRD27	Ankyrin repeat domain 27
APIMEO	Association pour l'information sur les maladies à éosinophiles
CAPN14	Calpaïne 14 2p23
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CRACMO	Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage
E	Enfants
EoEHRS	Eosinophilic esophagitis histology remission score
EoEHSS	Eosinophilic esophagitis histology scoring system
EREFS	Endoscopic reference score
ESPGHAN	European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition
FAC	Fruits à coques
FIMATHO	Filière des maladies rares abdomino-thoraciques
HAS	Haute autorité de santé
HES	Hématéine-éosine-safran
HPF	High power field = champ au fort grossissement x 400
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
LRRC32	Leucine rich repeat containing 32
OE / EoE	Œsophagite à éosinophiles
PAI	Projet d'accueil individualisé
PEESS	Pediatric eosinophilic esophagitis symptom scores
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNE	Polynucléaire éosinophile
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RGO	Reflux gastro-œsophagien
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
TGF- β	Transforming growth factor beta
Th2	T helper 2
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin

2 Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site de la haute autorité de santé (HAS) <http://www.has-sante.fr>.

L'œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles (OE) est une pathologie relativement récente et émergente, avec une incidence en nette augmentation. Elle représente la deuxième cause d'œsophagite chronique après l'œsophagite peptique.

Cette pathologie reste rare à ce jour, avec en pédiatrie une incidence annuelle estimée entre 3 et 12 / 100 000 et une prévalence entre 22 et 49 / 100 000. L'OE est une pathologie chronique, inflammatoire, évolutive, d'origine dysimmunitaire. Elle est caractérisée par :

- Des signes cliniques de dysmotricité œsophagienne.
- Associés à un infiltrat inflammatoire localisé à l'œsophage avec ≥ 15 polynucléaires éosinophiles (PNE) / high power field (HPF = champ au fort grossissement $\times 400$), ou ≥ 60 PNE / mm^2 , sur au moins une biopsie œsophagienne [HPF $\times 400 = 0.2$ à 0.3 mm^2 , avec nombre PNE/HPF $\times 1/(\text{zone du microscope HPF en } \text{mm}^2) = \text{nombre PNE}/\text{mm}^2$].
- Après exclusion des autres causes systémiques et locales d'éosinophilie œsophagienne.

Démarche diagnostique

Une OE est suspectée devant des signes cliniques évoquant des troubles de la motricité œsophagienne :

- Chez l'enfant jeune : reflux gastro-œsophagien (RGO) résistant au traitement, vomissements chroniques, difficultés alimentaires prolongées, infléchissement et/ou cassure de la croissance pondérale, parfois douleurs abdominales chroniques.
- Chez l'enfant plus grand : dysphagie, blocages alimentaires, impactions alimentaires, pyrosis, épigastralgies ou douleurs thoraciques chroniques, parfois toux.

Des antécédents personnels d'atopie sont fréquemment retrouvés.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-pathologiques, mais l'endoscopie digestive haute reste l'examen de référence, avec réalisation de biopsies œsophagiennes étagées.

Prise en charge thérapeutique et suivi

La découverte d'une OE nécessite une orientation et un suivi auprès d'un centre de compétence ou de référence.

Trois types de traitement d'induction sont recommandés dans l'OE, qui peuvent parfois être associés :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), souvent utilisés comme première ligne thérapeutique, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour en une ou deux prises par jour, avec un maximum de 40 mg 2 fois par jour.
- Les corticoïdes topiques :
 - o Le budesonide visqueux hors AMM (préparations magistrales), galénique la plus facile d'administration surtout chez le jeune enfant : 1 mg/jour en 2 prises par jour (<10 ans) et 2 mg/jour en 2 prises par jour (> 10 ans).
 - o Les corticoïdes inhalés déglutis (fluticasone propionate : Flixotide®) hors AMM : 2 bouffées dégluties 2 à 4 fois par jour : 125 µg /bouffée (âge 1-10 ans) et 250 µg/ bouffée (plus de 10 ans).
- Un régime d'éviction alimentaire :
 - o Soit un régime empirique comportant l'élimination de deux, quatre ou six familles d'aliments (2 = lait et blé ; 4 = lait, blé, œuf et légumineuses ; 6 = lait, blé, œuf, légumineuses, poissons/crustacés et fruits à coque).
 - o Soit un régime guidé par les tests allergologiques (non recommandé en première intention).
 - o Soit par une diète élémentaire en seconde intention (préparation à base d'acides aminés de façon exclusive, par voie orale ou entérale).

L'efficacité du traitement d'induction doit être évaluée entre 8 et 12 semaines après le début des traitements médicamenteux et des régimes empiriques ou guidés par les tests allergologiques, et au moins 4 semaines après le début d'une diète élémentaire. Cette évaluation doit être clinique mais également endoscopique et histologique. Une rémission complète est définie par un infiltrat à éosinophiles < 5/HPF, une rémission partielle par un infiltrat à éosinophiles entre 5-15/HPF, un échec du traitement ou une rechute par un infiltrat à éosinophiles ≥ 15/HPF.

En cas d'efficacité du traitement, la mise en place d'un traitement d'entretien est recommandée car les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement ou à distance. Il n'existe néanmoins actuellement aucun consensus concernant les modalités de ce traitement. Le but est d'essayer de définir la dose minimale efficace afin de maintenir le patient en rémission, le plus souvent avec le traitement ayant permis la mise en rémission.

En cas d'échec du traitement, un autre type de traitement ou une association de traitements doit être mis(e) en place.

Une consultation spécialisée auprès d'un allergologue est recommandée pour les enfants ayant des antécédents familiaux atopiques, porteurs de comorbidités allergiques ou suspects d'allergie immédiate, et est prudente avant la mise en place d'un traitement diététique.

Informations

La prise en charge thérapeutique doit s'associer à une information des parents et des patients tout au long du suivi. L'information doit porter sur :

- La nature de la pathologie et les modalités du suivi.

- Les symptômes évocateurs de poussées/rechutes.
- Les examens complémentaires indispensables.
- Les traitements médicamenteux prescrits, leurs modalités pratiques et leurs effets indésirables possibles.
- Les principes des régimes d'éviction alimentaire.
- L'existence du centre de référence (centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage de l'enfant, CRACMO) et des centres de compétences sur l'OE.
- La possibilité d'une prise en charge psychologique.
- La possibilité d'une aide sociale.
- L'accompagnement jusqu'à la transition vers la médecine adulte.
- La nécessité d'un suivi prolongé.
- L'existence d'une association de patients : Association pour l'information sur les maladies à éosinophiles (APIMEO).

Suivi

Un suivi à long terme est indispensable chez les patients présentant une œsophagite à éosinophiles (OE), car c'est une maladie chronique et évolutive, à risque de complications. La transition entre la prise en charge pédiatrique et la prise en charge à l'âge adulte doit être organisée.

Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site Internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>

Centre de référence : centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage de l'enfant (CRACMO). Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

(Composition du CRACMO, **Annexe 1**)

Site internet : <http://www.cracmo.fr>

Filière des maladies rares abdomino-thoraciques FIMATHO

Site internet : <http://www.fimatho.fr>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique œsophagite à éosinophiles

Association de patients

Association pour l'information sur les maladies à éosinophiles (APIMEO), *site internet à venir* (contact : apimeo.association@gmail.com)

3 Introduction et définition

L'œsophagite à éosinophiles (OE) est une pathologie relativement récente et émergente, décrite dans les années 1990, avec une incidence en nette augmentation. Elle représente la deuxième cause d'œsophagite chronique après l'œsophagite peptique.

Cette pathologie reste rare à ce jour, avec une incidence annuelle de 2 à 18 / 100 000 avec une moyenne de 7,7 / 100 000, et une prévalence entre 31 et 55 / 100 000 en population adulte (1,2). En pédiatrie, l'incidence annuelle est estimée entre 3 et 12 / 100 000 et la prévalence entre 22 et 49 / 100 000 (1). L'OE est prédominante en population caucasienne. Le sex-ratio est en défaveur des garçons (odds ratio à 2-3) (3,4).

L'OE est une pathologie chronique, inflammatoire, évolutive, d'origine dysimmunitaire. Elle est responsable d'un remodelage œsophagien, avec le plus souvent une évolution d'un phénotype inflammatoire vers un phénotype fibrosténotique. Il existe un continuum entre les formes inflammatoires, prédominantes en population pédiatrique, et les formes fibrosténotiques, formes plus courantes en population adulte.

La physiopathologie de l'OE est plurifactorielle, avec déclenchement d'une réponse immunitaire à des antigènes chez des patients avec prédisposition génétique (5) :

- Facteurs environnementaux : exposition à des allergènes, typiquement des allergènes alimentaires mais également des pneumallergènes, dont parfois des allergènes saisonniers, avec participation du microbiome.

Ces facteurs environnementaux interagissent avec l'épithélium œsophagien et déclenchent la production de cytokines de type 2, appelées alarmines, telles que l'interleukine-33 (IL-33), l'IL-25 et la lymphopoiétine stromale thymique (TSLP), qui activent les lymphocytes innés de type 2 et les lymphocytes T régulateurs.

- Facteurs cellulaires et immunitaires : les lymphocytes innés de type 2 libèrent différentes cytokines (IL-5 et IL-13 notamment) et induisent une polarisation Th2 des lymphocytes T (qui produisent à leur tour IL-5, IL-13 et IL-4) et un chimiotactisme, par la production d'éotaxines, des polynucléaires éosinophiles (PNE) dans l'épithélium œsophagien, et l'augmentation de la perméabilité digestive. Les lymphocytes T régulateurs sécrètent et expriment le *transforming growth factor beta* (TGF- β), qui provoque un remodelage tissulaire et une fibrose, avec rôle coopératif des PNE activés et des mastocytes.

- Facteurs de susceptibilité génétique : identification de gènes candidats susceptibles de contribuer au développement de l'OE, comme la *TSLP* 5q22, la calpaïne 14 2p23 (*CAPN14*), *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* et *ANKRD27*, avec une régulation épigénétique.

- Le RGO et la dysmotricité œsophagienne augmentent également la perméabilité de l'épithélium œsophagien.

L'OE est caractérisée par (6) :

- des signes cliniques de dysmotricité œsophagienne,

- associés à un infiltrat inflammatoire localisé à l'œsophage avec ≥ 15 PNE / high power field (HPF = champ au fort grossissement x 400), ou ≥ 60 PNE / mm², sur au moins une biopsie œsophagienne [HPF X 400 = 0.2 à 0.3 mm², avec nombre PNE/HPF x 1/(zone du microscope HPF en mm²) = nombre PNE/mm²],

- après exclusion des autres causes systémiques et locales d'éosinophilie œsophagienne.
Un diagnostic précoce permet d'accéder plus rapidement à un traitement efficace et limiterait l'évolution de la maladie vers une forme fibroscotique (7).

L'efficacité du traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons n'exclut plus le diagnostic.

Des recommandations très récentes sur le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'OE de l'enfant et l'adulte sont disponibles (8).

4 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est dédié aux professionnels de santé afin d'explicitier la prise en charge et le parcours de soins d'un patient présentant une OE.

Ce PNDS a pour objectif de présenter les modalités diagnostiques, thérapeutiques et de suivi de ces patients à l'âge pédiatrique.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s), notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'OE. Il ne peut se substituer à la responsabilité individuelle du (des) médecin(s) vis-à-vis de son patient.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS en 2012 (guide méthodologique (HAS, 2012) disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.cracmo.fr>).

Méthode d'élaboration

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la HAS en octobre 2012. Ce PNDS s'inspire également des derniers consensus internationaux publiés récemment.

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail multidisciplinaire (**Annexe 2**) coordonné par la filière de santé maladie rare FIMATHO (Filière des Maladies Rares Abdomino-Thoraciques), en lien avec le centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (CRACMO), prenant en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

Le coordonnateur du PNDS a fixé les objectifs, et élaboré un calendrier de rédaction. Deux groupes de travail indépendants ont été définis : un groupe de rédacteurs et un groupe de relecteurs multidisciplinaires (**Annexe 2**). Le PNDS a été élaboré en deux temps : un travail initial de rédaction par le groupe de travail constitué de rédacteurs selon le domaine d'expertise de chacun, puis un travail de validation par le groupe d'experts relecteurs.

5 Diagnostic et évaluation initiale

5.1 Objectifs

- Savoir identifier rapidement les patients suspects d'OE pour un diagnostic précoce.
- Connaître la procédure de confirmation diagnostique.
- Connaître les options thérapeutiques.
- Informer le patient et les parents de la prise en charge.
- Accompagner si besoin avec un(e) diététicien(ne) les enfants et leur famille.
- Prendre en charge si besoin sur le plan psychologique les enfants et leur famille.
- Diagnostiquer et prévenir les complications.
- Organiser la transition avec l'équipe adulte.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge d'un patient présentant une OE est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétence. Les différents professionnels pouvant intervenir dans le suivi et la prise en charge sont :

- Pédiatre gastro-entérologue.
- (Pédiatre) allergologue.
- Anatomopathologiste.
- Radiologue.
- Diététicien.
- Psychologue.
- Puéricultrice.
- Assistante sociale.
- Médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste).

5.3 Circonstances cliniques de découverte / Suspicion du diagnostic

L'OE est suspectée devant des signes cliniques évoquant des troubles de la motricité œsophagienne. Les signes cliniques sont peu spécifiques, d'autant plus chez les enfants de moins de 5 ans.

Chez les jeunes enfants (<4-5 ans), l'OE se manifeste le plus fréquemment par un reflux gastro-œsophagien (RGO) résistant au traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pendant plus de

6 semaines, des vomissements chroniques, des difficultés alimentaires prolongées, un infléchissement et/ou une cassure de la croissance pondérale, parfois des douleurs abdominales chroniques inexpliquées.

Chez l'enfant plus grand, l'OE se manifeste par des épisodes de dysphagie (avec mastication longue, nécessité de réaliser des petits morceaux ou des repas mixés, lubrification alimentaire avec de l'eau, fractionnement des repas, repas longs), de blocages alimentaires, des impactions alimentaires, un pyrosis, des épigastralgies chroniques, des douleurs thoraciques ou rétrosternales chroniques inexpliquées, et parfois une toux. La dysphagie prédomine sur les solides. Elle est souvent « discrète » car minorée par les mesures adaptatives.

La survenue d'une OE avant l'âge d'un an est exceptionnelle.

Un score de symptômes spécifique à l'OE a été validé pour les enfants de 2 à 18 ans, permettant de mesurer la sévérité clinique des symptômes, le Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS v2.0). Le PEESS v2.0 comporte 20 questions (version française validée, **annexe 3**) : 11 questions demandent de classer la fréquence des symptômes, et 9 demandent de classer la sévérité des symptômes (notes de 0 à 4). Le questionnaire peut être rempli par un parent pour les enfants de 2 à 8 ans, ou par l'enfant lui-même entre l'âge de 8 et 18 ans (9,10).

Des antécédents personnels d'atopie sont retrouvés dans 50 à 60% des cas.

Tableau 1 : Comorbidités allergiques dans l'OE (3,11)

Atopie familiale (Un parent de premier degré atopique)	67%
Atopie personnelle	
Asthme	25 à 50 %
Rhinite allergique	30 à 90%
Eczéma	10 à 25%
Allergie IgE* médiée	10 à 25 %

* Immunoglobuline E (IgE)

Les symptômes d'OE peuvent également être exacerbés en période pollinique chez les patients présentant des allergies respiratoires (12).

Le risque de survenue d'une OE au cours d'une immunothérapie allergénique par voie orale est évalué à 2,7 % (13).

Les immunothérapies allergéniques sublinguales ou par voie orale sont à discuter dans des centres spécialisés, au cas par cas, si OE préexistante ou survenant en cours de procédure (13).

Le diagnostic doit être confirmé systématiquement par une endoscopie digestive haute avec réalisation de biopsies étagées.

5.4 Diagnostics différentiels

Les autres causes d'éosinophilie œsophagienne doivent être éliminées pour porter le diagnostic d'OE (6) :

- RGO.
- Infection fongique, virale ou parasitaire.
- Maladie de Crohn.
- Hypersensibilité médicamenteuse.
- Infiltration œsophilique non limitée à l'œsophage dont l'œso-gastro-entérite et/ou la colite à éosinophiles.
- Syndrome hyper-éosinophilique.
- Pathologie dermatologique comme le pemphigus.
- Pathologie auto-immune et vascularite.
- Pathologie du tissu conjonctif comme le syndrome d'Ehlers-Danlos.
- Maladie du greffon contre l'hôte.
- Achalasie de l'œsophage et autres troubles moteurs de l'œsophage.
- Certaines maladies génétiques comme le syndrome de Marfan de type II, le syndrome Hyper-IgE, le syndrome de Netherton, le syndrome tumoral hamartomateux lié au gène Phosphatase and TENsin homolog (PTEN).

En dehors du RGO, ces diagnostics différentiels sont rares ou présentent des caractéristiques cliniques qui les distinguent facilement de l'OE. Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé, les explorations paracliniques doivent être guidées par le contexte.

Chez certains patients, il peut être difficile de déterminer la contribution précise du reflux gastro-œsophagien. Bien qu'il n'existe pas de test unique pouvant être utilisé pour distinguer de manière fiable ces deux entités, certaines explorations paracliniques sont parfois nécessaires pour évaluer le RGO, comme la réalisation d'une pH-impédancemétrie.

5.5 Place de l'endoscopie digestive pour la confirmation diagnostique

Le diagnostic d'OE repose sur un faisceau d'arguments clinicopathologiques, mais l'endoscopie digestive haute reste l'examen de référence, « Le Gold standard » pour poser le diagnostic de la maladie. L'analyse histologique définit le score d'infiltration à éosinophiles de la muqueuse, avec un infiltrat inflammatoire comportant un nombre supérieur ou égal à **15 PNE/champ (HPF) ou 60 PNE/mm²** (14-17).

L'opérateur devra réaliser au minimum six biopsies avec au minimum deux biopsies par étage : tiers inférieur, moyen et supérieur. L'aspect endoscopique peut être normal surtout chez l'enfant jeune, mais même en cas d'endoscopie macroscopiquement normale, la réalisation de biopsies étagées doit être systématique.

Une biopsie gastrique, voire duodénale, lors de la première endoscopie est également conseillée afin de ne pas méconnaître une infiltration plus étendue en PNE.

Lors de la réalisation de l'endoscopie, certaines lésions, même si elles ne sont pas pathognomoniques, orientent vers le diagnostic. On distingue des lésions majeures et mineures. Ces dernières peuvent être suspendues (patchy) ou diffuses le long du corps œsophagien, rendant ainsi obligatoire la multiplicité des prélèvements œsophagiens (18).

Un score endoscopique, l'Endoscopic reference score (EREFS), a été élaboré en 2013 par Hirano pour décrire et grader la sévérité de ces lésions (16) (**Annexe 4**). Il est recommandé de l'utiliser en pratique et permet de suivre l'évolution de l'aspect macroscopique.

L'EREFS regroupent les lésions majeures :

- i. Œdème (grade 0 à 2) : atténuation de la trame vasculaire et aspect pâle de la muqueuse.
- ii. Anneaux concentriques (grade 0 à 3) : aspect pseudo-trachéal du corps œsophagien.
- iii. Exsudats blanchâtres (grade 0 à 2) : dépôts blanchâtres superficiels sur la muqueuse mimant une infection fongique.
- iv. Image en rails (grade 0 à 2) : travées longitudinales le long de l'axe du corps œsophagien.
- v. Sténose (grade 0 et 1).

Le score EREFS peut être calculé à chaque étage exploré : tiers inférieur, moyen et supérieur de l'œsophage, en additionnant chaque item des lésions majeures (total de 0 à 10).

Lésions mineures :

- i. Œsophage ondulé ou « œsophage félin » (grade 0 et 1) : anneaux muqueux transitoires et concentriques, observés spontanément ou lors des éructations, régurgitations ou déglutitions, disparaissant avec l'insufflation d'air.
- ii. Œsophage de calibre étroit sans sténose (grade 0 et 1).
- iii. Œsophage en papier crépon (grade 0 et 1) : fragilité ou dilacération de la muqueuse au passage de l'endoscope.

La classification EREFS permet de dégager deux profils évolutifs :

- Un *phénotype inflammatoire* initial, plus fréquent dans la population pédiatrique, avec l'œdème, les exsudats blanchâtres et les images en rails. On décrit aussi ici la fragilité de la muqueuse avec un aspect de papier crépon et la dilacération de la muqueuse au passage de l'endoscope.

Score inflammatoire = grade « œdème » (0 à 2) + grade « exsudats blanchâtres » (0 à 2) + grade « images en rails » (0 à 2) = total de 0 à 6 par étage.

- Un *phénotype fibrosténotique*, témoin de l'évolution de la pathologie inflammatoire non traitée, responsable d'un remodelage anatomique avec l'aspect pseudo-trachéal de l'œsophage et enfin les sténoses, stade ultime évolutif et irréversible. Ce profil est plus souvent rencontré chez les adultes. Dans ce profil, il existe une diminution marquée de la distensibilité du corps œsophagien.

Score fibrosténotique = grade « aspect pseudo-trachéal » (0 à 3) + grade « sténose » (0 à 1) = total de 0 à 3 par étage.

Le score EREFS permet aussi de qualifier une réponse endoscopique après traitement (19) :

- Score ≤ 2 : bonne réponse.

- Score 3-4 : réponse partielle.
- Score ≥ 5 : absence de réponse.

5.6 Place de l'anatomopathologie pour la confirmation diagnostique

Le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles repose en pratique diagnostique en anatomie pathologique sur l'analyse d'une coloration standard hématoxyline-éosine-safran (HES).

Les critères diagnostiques sont les suivants :

- Un critère majeur : nombre maximal de polynucléaires éosinophiles pour un champ au fort grossissement (HPF) ≥ 15 éosinophiles ou 60 PNE/mm^2 [$\text{HPF} \times 400 = 0.2 \text{ à } 0.3 \text{ mm}^2$, avec nombre $\text{PNE/HPF} \times 1/(\text{zone du microscope HPF en mm}^2) = \text{nombre PNE/mm}^2$].
- Formation de micro-abcès à polynucléaires éosinophiles.
- Atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien par les polynucléaires éosinophiles.
- Allongement des crêtes papillaires.
- Œdème intercellulaire.
- Hyperplasie de la couche basale.
- Dégranulation des éosinophiles.
- Fibrose de la lamina propria.

Lorsque plusieurs biopsies sont réalisées à des moments différents lors du suivi d'un patient, il est utile de comparer l'intensité des lésions. Dans le suivi d'une OE connue, il est utile de préciser le résultat du compte maximal de PNE/HPF même si le résultat est en dessous du seuil de 15 PNE/HPF.

A l'état normal, il n'y a pas de polynucléaire éosinophile dans la muqueuse œsophagienne (20). Le comptage des éosinophiles est un élément important pour le clinicien.

Un score histologique est proposé par certains auteurs pour préciser les critères du diagnostic microscopique en indiquant l'intensité des lésions (grade) et leur étendue (stade), l'Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS) (21) (Annexe 5). Ce score peut être proposé pour approfondir l'analyse faite par le pathologiste dans le cadre de la recherche clinique sur les œsophagites à éosinophiles.

La rémission complète est définie par l'association de la disparition des symptômes cliniques, la normalisation des lésions endoscopiques (score EREFS < 2) (19) et par un infiltrat à éosinophiles $< 5/\text{HPF}$ (22). La rémission partielle est définie par une diminution de l'infiltrat à éosinophiles entre 5 et 15/HPF. L'échec du traitement est définie par un infiltrat à éosinophiles $\geq 15/\text{HPF}$ (22,23).

5.7 Bilan allergologique

Une consultation spécialisée auprès d'un allergologue est recommandée, dans l'idéal au sein d'une consultation conjointe ou en collaboration étroite avec le pédiatre gastro-entérologue dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (24,25).

Elle est indispensable pour les enfants ayant des antécédents familiaux atopiques, porteurs de comorbidités allergiques, suspects d'allergie immédiate et est prudente avant la mise en place d'un traitement diététique. Elle a pour but d'identifier les facteurs d'exacerbation et les comorbidités allergiques (26).

A ce jour, il n'existe pas de bilan standardisé et validé dans l'OE pour identifier les aliments les plus souvent incriminés. Il n'est actuellement pas recommandé de réaliser de batterie systématique de tests dirigés pour identifier les aliments responsables d'OE (23,27-29). Il est prudent de les réaliser avant la mise en place du régime compte tenu de rares cas publiés de rupture de tolérance sous régime (28,30,31). En cas d'enquête allergologique, il est réalisé un interrogatoire minutieux, des tests cutanés et des dosages d'IgE spécifiques. Cette évaluation allergologique nécessite une bonne connaissance des familles moléculaires d'allergènes et des réactivités croisées pour l'interprétation des tests et des dosages biologiques (32), et de connaître les règles de prescriptions des dosages d'IgE spécifiques (HAS).

Les aliments les plus souvent impliqués sont avant tout le lait de vache et de mammifères, les céréales contenant du gluten et l'œuf, mais aussi les légumineuses (dont l'arachide et le soja), les viandes, les poissons et les fruits à coque, seuls ou en association, avec probablement des variations géographiques (33).

Moins de 3 aliments sont incriminés chez 70% des enfants (28).

L'affirmation de la responsabilité d'un aliment doit comporter une première étape de normalisation de la muqueuse œsophagienne sous régime par la réalisation de biopsies dans un délai d'au moins 8 semaines puis une deuxième étape de réintroduction avec confirmation clinique et/ou histologique de la rechute (28,33).

5.8 Annonce du diagnostic et information du patient

La suspicion diagnostique est le plus souvent expliquée au patient et à ses parents en consultation lors de la programmation de l'endoscopie digestive haute. L'annonce diagnostique se réalise au décours de l'endoscopie digestive haute, après réception des résultats anatomopathologiques, lors d'une consultation dédiée.

Le patient et sa famille sont informés du caractère chronique de la pathologie, des modalités thérapeutiques, du suivi au long cours et des complications possibles.

Des programmes d'éducation thérapeutique pourraient compléter les informations apportées et rendre les patients plus autonomes à la gestion de leur affection.

Un suivi psychologique doit être facilement proposé, en soutien et en accompagnement.

6 Prise en charge thérapeutique

6.1 Modalités

- Traiter précocement, éviter l'errance diagnostique.
- Assurer la rémission clinique, endoscopique et histologique.

- Expliquer les modalités des traitements, leurs bénéfices attendus et leurs effets secondaires.
- S'assurer de la bonne observance par l'éducation thérapeutique.
- Surveiller la croissance staturopondérale et pubertaire et prévenir les carences nutritionnelles.
- Prévenir la rechute par un traitement d'entretien.
- Assurer un suivi clinique et endoscopique prolongé.
- Prévenir les complications (sténose œsophagienne, blocage, perforation).
- Organiser la transition vers la médecine d'adulte.

Le choix thérapeutique entre traitements pharmacologiques et régime d'éviction doit se faire après discussion avec le patient et sa famille des différentes modalités thérapeutiques, en fonction du phénotype de la maladie et des besoins du patient. En cas d'absence de réponse et/ou d'adhésion à un traitement, il est possible d'interchanger ou de combiner les traitements (pharmacologiques et régime).

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence :

- Le Centre national de référence et les centres de compétences des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (**Annexe 2**).
- Les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatre gastro-entérologue, (pédiatre) allergologue, anatomopathologiste, avec une collaboration parfois indispensable entre gastro-entérologue et allergologue.
- Le médecin traitant.
- Diététicienne, psychologue, puéricultrice et tout autre personnel paramédical impliqué dans le traitement et le suivi du patient.

6.3 Prise en charge pharmacologique d'induction

- **Les inhibiteurs de la pompe à protons :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent utilisés comme première ligne thérapeutique dans l'OE (34).

Le principal diagnostic différentiel de l'OE est le RGO. Néanmoins, les deux pathologies peuvent coexister et la réponse aux IPP ne permet plus d'éliminer le diagnostic d'œsophagite d'OE comme le suggérait la première conférence de consensus en 2007. Il a été de plus démontré que les IPP permettaient, dans l'OE, une diminution de l'infiltrat à éosinophiles par leur effet anti-inflammatoire propre liée notamment à une diminution de la sécrétion de l'éotaxine-3, impliquée dans le mécanisme physiopathologique de l'OE. Le traitement par IPP est actuellement considéré comme un traitement potentiel de l'OE au même titre que les corticoïdes topiques ou l'éviction alimentaire.

Les IPP sont utilisés dans l'OE hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Aucun IPP n'a actuellement une AMM avant l'âge d'un an. Après un an, seuls l'omeprazole et l'esomeprazole ont

l'AMM dans l'œsophagite érosive par reflux et le traitement du RGO, et le pantoprazole après l'âge de douze ans. La dose recommandée est de 20 à 40 mg d'omeprazole ou équivalent 2 fois par jour chez l'adulte, et de 1 à 2 mg/kg/jour chez l'enfant en une ou deux prises par jour, avec un maximum de 40 mg 2 fois par jour (6,35).

- **Les corticoïdes :**

- Les corticoïdes par voie orale ou intra-veineuse sont efficaces mais ne sont pas recommandés en raison des effets secondaires systémiques.
- Les corticoïdes topiques sont préférentiellement prescrits et ont démontré la même efficacité avec beaucoup moins d'effets secondaires. Ils sont utilisés sous plusieurs formes :
 - Le budesonide visqueux hors AMM, galénique la plus facile d'administration surtout chez le jeune enfant. Plusieurs formes de préparations magistrales sont disponibles :
 - Mélange de budesonide liquide (0,5 mg ou 1 mg / 2 ml) avec du sucralose (3 à 5 g pour 2 ml de solution aqueuse ou alginate de sodium Gaviscon®).
 - Préparation de budesonide liquide dans de la gomme Xanthane, plus homogène et plus stable (exemples de préparation magistrale en **annexe 6**).
 - Doses recommandées :

1 mg/jour en 2 prises chez l'enfant de moins de 10 ans.

2 mg/jour en 2 prises chez l'enfant de plus de 10 ans.

Possibilité de doubler les doses en l'absence de réponse.

Recommandations de ne pas boire ni manger dans l'heure suivant la prise (36).

- Les corticoïdes inhalés déglutis (fluticasone propionate : Flixotide®) hors AMM :
 - 2 bouffées dégluties 2 à 4 fois par jour : 125 µg /bouffée (âge 1-10 ans) et 250 µg/ bouffée (plus de 10 ans).

Une forme orodispersible effervescente (JORVEZA®) est commercialisée dans quelques pays européens (Suisse, Allemagne, Angleterre, Luxembourg) (AMM européenne). Actuellement, ce produit n'est pas disponible en France mais la commission de la transparence vient de donner récemment (09/09/2020) un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'OE, mais uniquement chez l'adulte non répondeur aux IPP (37).

Le principal effet secondaire de ces formes inhalées dégluties ou visqueuses est la candidose buccale et œsophagienne, estimée à 5-26% selon les études. Ce risque peut être diminué par un rinçage de bouche après chaque administration. Cet effet secondaire est similaire dans les deux formes.

Il existe actuellement peu d'études sur les effets secondaires à long terme des corticoïdes déglutis notamment sur les risques d'insuffisance surrénalienne ou de déminéralisation osseuse. Un monitoring du cortisol afin de rechercher une insuffisance surrénalienne pourrait se justifier en cas de traitement corticoïde prolongé ou à de fortes doses (association de traitements avec d'autres

glucocorticoïdes). L'expérience des corticoïdes inhalés dans l'asthme est néanmoins rassurante (38,39). Une vigilance sur la croissance staturo-pondérale doit être particulièrement portée en cas de traitement prolongé.

Le traitement par corticoïdes déglutis est actuellement le traitement médicamenteux ayant démontré le plus d'efficacité (environ 75%).

L'efficacité du traitement d'induction doit être évaluée entre 8 et 12 semaines après le début du traitement. Cette évaluation doit être clinique mais également endoscopique et histologique. Cependant, en cas de persistance d'une gêne importante avec absence d'amélioration clinique à 4 semaines, une réévaluation plus précoce peut être envisagée. La concordance entre l'évaluation clinique et l'évaluation endoscopique n'est pas toujours bonne. Certains patients se disent améliorés par le traitement mais cette amélioration n'est pas constatée lors du contrôle endoscopique et histologique. A l'inverse il semble exister une meilleure concordance lorsque le patient reste symptomatique sous traitement.

- Traitements en cours d'évaluation :

Différents traitements sont en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques mais ne sont actuellement pas utilisés en pratique courante. Chez l'adulte et l'adolescent, il existe quelques essais cliniques de phase II ou III prometteurs avec des biothérapies : anticorps monoclonal anti-récepteur IL-13 (cendakimab), anticorps anti IL-4R α (dupilumab), sous-unité commune du récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13, anticorps anti-récepteur IL-5 (benralizumab), anticorps anti Siglec-8 (lirentelimab). Ces biothérapies ne sont pas recommandées chez l'enfant mais peuvent être envisagées dans le cadre d'essais cliniques ou dans des cas sélectionnés d'OE réfractaire au traitement conventionnel dans des centres spécialisés.

Les anti-leucotriènes (montelukast) et biothérapies anti-IgE (omalizumab) et anti-IL-5 (mepolizumab et reslizumab) n'ont pas démontré leur efficacité et n'ont pas leur place dans la prise en charge des enfants suivis pour une OE (23).

6.4 Prise en charge diététique

6.4.1 Mise en place d'un régime d'éviction

Le régime peut être mis en place en première ou deuxième intention (1,35) et/ou en association à un traitement médical (11,40), et doit être individualisé. Le régime guidé par les tests n'est plus recommandé comme traitement diététique de première ligne.

Plus de 80% des enfants porteurs d'OE suivent un régime d'éviction alimentaire, mais pour seulement 30 %, le régime constitue l'unique prise en charge (11).

Trois types de régime ont été évalués : les régimes empiriques comportant l'élimination d'un (41,42), deux, quatre ou six familles d'aliments, les régimes ciblés par les tests allergologiques, et la diète élémentaire.

Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils excluent plus d'aliments (**Annexe 7**). Le taux de rémission histologique est supérieur à 90% pour la diète élémentaire et entre 50 et 70% pour le régime d'éviction de six familles d'allergènes majeurs. Concernant les régimes ciblés par les tests allergologiques, une méta-analyse estime le taux de rémission à 45%, mais avec une grande hétérogénéité des résultats selon les études (**Annexe 7**) et une efficacité moindre chez l'adulte (25 et 35 %) (29).

Le régime par diète élémentaire est indiqué chez les patients souffrant d'allergies alimentaires multiples, d'un retard de croissance ou d'une forme sévère en échec de traitement. Leur recours est limité du fait de problème d'acceptation, du risque psychologique d'une telle contrainte alimentaire et de son coût (1,23). Cependant, les solutions d'acides aminés peuvent s'avérer être un soutien nutritionnel pour les enfants qui les acceptent en association avec une alimentation comportant de nombreuses exclusions (28).

Pour les régimes empiriques, la stratégie ascendante, ou de « Step Up », semble la plus pragmatique car elle permet de limiter le recours aux endoscopies de contrôle (43). Elle débute par une éviction des laits de vache et de mammifères et des céréales contenant du gluten, avec 43 % de succès dans cette étude portant sur des adultes et des enfants. En cas d'échec, le régime est étendu à l'œuf et aux légumineuses (soja, lentilles, pois chiches et pois, haricots, arachide) avec 20 % de cas de mise en rémission supplémentaire. En cas de nouvel échec, le régime est étendu aux poissons, aux crustacés et aux fruits à coques.

Les épreuves de réintroductions s'effectuent de façon séquentielle. Une rechute clinique peut être observée dans les quelques jours mais n'est pas constante. Un contrôle endoscopique est nécessaire pour évaluer l'efficacité des régimes.

La stratégie descendante vise à éliminer les six familles d'aliments d'emblée et à réintroduire chaque famille d'aliments de manière séquentielle, avec un intérêt dans les formes sévères car efficace dans 75 % des cas.

L'efficacité du régime à long terme est peu évaluée mais a pu être observée jusqu'à trois ans (44).

La mise en place d'un régime d'éviction comporte un risque de rupture de tolérance orale avec évolution vers une réponse IgE médiée, tout particulièrement pour le lait de vache et de mammifères, l'œuf et l'arachide (28,30,31).

L'intervention d'une diététicienne est nécessaire pour assurer l'acceptation, l'observance du régime, et l'évaluation des apports nutritionnels.

6.4.2 Bilan nutritionnel initial et de surveillance

Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle doivent être surveillés.

En cas de régimes d'exclusions multiples et prolongés, les apports énergétiques, protéiques et calciques, les statuts en vitamine D, A, B12, folate et fer doivent être évalués avant et au décours du régime, a fortiori chez l'enfant ne consommant pas de mélange d'acides aminés ou autre substitut de lait (33).

6.5 Traitement d'entretien : prévention des rechutes

L'OE est une maladie chronique potentiellement évolutive. Quelques rares cas de rémission spontanée ont été décrits mais la plupart des patients rechutent à l'arrêt de leur traitement ou à distance. Un certain nombre de patients non traités évolueront vers des formes sténosantes. Un traitement d'entretien doit être envisagé pour tous les patients en utilisant le médicament ou le régime induisant la rémission. Il est proposé de poursuivre pendant un an le traitement par IPP à la dose classique pour les formes sensibles. Les corticoïdes topiques seront à poursuivre à faible dose, si efficaces en traitement d'induction, avec une surveillance de la croissance et une vigilance sur la fonction surrénalienne au long terme. Il n'existe néanmoins actuellement aucun consensus précis concernant les modalités du traitement d'entretien, concernant les doses et la durée du traitement. Le but est d'essayer de définir la dose minimale efficace afin de maintenir le patient en rémission (45).

6.6 Prise en charge des complications

6.6.1 Impaction alimentaire

Des études rétrospectives adultes et pédiatriques suggèrent que près de 50% des impactions alimentaires nécessitant une endoscopie digestive haute révèlent une OE.

A l'occasion de ce geste, les opérateurs peuvent constater des anomalies morphologiques comme un aspect pseudo-trachéal de l'œsophage, des images en rails ou des exsudats blanchâtres, mais la muqueuse peut avoir un aspect macroscopique normal, et doivent réaliser des biopsies œsophagiennes étagées.

L'extrême fragilité de la muqueuse peut être responsable de plaies ou lacérations longitudinales plus ou moins profondes, pouvant aller jusqu'à la perforation, au moment de la désimpaction (46).

6.6.2 Sténose œsophagienne

La sténose œsophagienne est la complication la plus sévère de l'OE. En l'absence de traitement, le risque d'évolution spontanée de la maladie inflammatoire est une fibrose et une sténose de l'œsophage.

Elle est responsable d'une dysphagie et de difficultés alimentaires. Les patients peuvent avoir des conduites alimentaires adaptatives qui retardent parfois le diagnostic (mastication prolongée, nécessité de lubrifier les aliments lors des repas avec de l'eau, sélection alimentaire avec retrait des viandes ou autres textures dures ou sèches) (47).

Les sténoses œsophagiennes sont plus rares en pédiatrie car le phénotype inflammatoire est le plus souvent réversible.

Une opacification œsophagienne permet de confirmer le diagnostic de sténose œsophagienne et de préciser sa hauteur et sa longueur (48).

En cas d'échec du traitement médical optimisé, la dilatation per endoscopique hydrostatique ou par bougie de Savary permet d'améliorer la dysphagie. Elle ne traite pas l'inflammation et un traitement adjuvant doit être systématiquement associé. Le risque de perforation post dilatation est rare et diminue avec l'expérience de l'opérateur. Cette technique est efficace et sûre chez l'adulte. Elle est moins évaluée chez l'enfant (49).

Une corticothérapie orale peut être recommandée après avis auprès d'un centre de référence ou de compétence, comme alternative à la dilatation œsophagienne (50).

6.6.3 Perforation œsophagienne

L'OE est une pathologie fibro-inflammatoire chronique responsable d'une fragilité de tout le corps œsophagien : muqueuse, sous-muqueuse, lamina propria.

Les perforations œsophagiennes sont soit spontanées, soit provoquées (51).

Les facteurs de risque de perforation spontanée sont l'âge, le sexe masculin, l'activité de la maladie (densité de l'infiltration éosinophilique de la muqueuse) et l'ancienneté de la dysphagie.

Le diagnostic clinique de cette complication est révélé par une douleur thoracique ou épigastrique, une dyspnée, de la fièvre, une hématemèse, un emphysème sous-cutané,...

Le scanner est l'examen recommandé pour le diagnostic positif et de gravité, et conditionne la prise en charge médicale ou chirurgicale (46).

6.7 Education thérapeutique et modification du mode de vie / qualité de vie

L'éducation thérapeutique correspond aux aides pouvant permettre au patient, à ses parents et son entourage, de comprendre la maladie et les traitements, d'être actif dans les soins et la prise en charge, et d'améliorer sa qualité de vie (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale).

L'importance de l'observance thérapeutique est expliquée au patient et à sa famille ainsi que les signes à connaître faisant suspecter une récurrence de la maladie.

Le développement de programmes d'éducation thérapeutique pourrait faciliter la prise en charge et l'acceptation de cette maladie.

Des projets d'accueil individualisé (PAI) scolaires peuvent être mis en place en cas de régime d'éviction(s) alimentaire(s), avec parfois recours à des paniers repas ou autres aménagements scolaires (adaptation des temps de repas, gestion de la douleur,...).

Une échelle de qualité de vie spécifique à l'OE est validée : la PedsQL Eosinophilic Esophagitis, dont la traduction française est actuellement en cours de réalisation (52). Elle est adaptée pour les enfants de deux à dix-huit ans, par tranches d'âge et en fonction de la réponse de l'enfant ou du parent.

L'altération de la qualité de vie des patients est d'autant plus importante en cas de maladie histologiquement active, de régime d'éviction alimentaire (52), de symptômes sévères et d'une durée d'évolution longue (53).

6.8 Recours aux associations de patients

L'association pour l'information sur les maladies à éosinophiles (APIMEO) est une association pour les patients souffrant de maladies hyperéosinophiliques digestives inflammatoires chroniques, et autres syndromes hyperéosinophiliques. Cette association a été fondée en 2017 et a pour vocation de soutenir les malades, d'informer et de promouvoir la formation et la recherche. Son site internet est à venir. Son contact est apimeo.association@gmail.com.

7 Suivi

7.1 Objectifs

- S'assurer de la rémission clinique, endoscopique et histologique.
- S'assurer de la bonne compréhension de la maladie et du traitement.
- S'assurer de l'absence de rechute et de complication de la maladie.
- S'assurer de la bonne observance thérapeutique.
- S'assurer de la mise en place d'un PAI en cas de régime d'éviction.
- S'assurer de l'absence d'effet secondaire du traitement.

- S'assurer d'une bonne croissance staturo-pondérale, d'une puberté normale et de l'absence de carences nutritionnelles.
- Evaluer l'impact sur la qualité de vie.
- Fournir des documents vulgarisés pour le PAI.
- Fournir les coordonnées de l'association.
- Préparer la transition vers la médecine d'adulte afin de limiter les pertes de vue.

7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétence.

- Le CRACMO. (**Annexe 1**)
- Les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatre gastro-entérologue, (pédiatre) allergologue, anatomopathologiste.
- Le médecin traitant.
- Diététicienne, psychologue, puéricultrice et tout autre personnel paramédical impliqué dans le traitement et le suivi du patient.
- Gastro-entérologue, allergologue ou interniste pour la transition à l'âge adulte.

7.3 Rythme et contenu des consultations

Les consultations doivent comporter un interrogatoire soigneux sur les signes cliniques présentés de dysphagie, les symptômes d'adaptation (mastication longue, nécessité de réaliser des petits morceaux ou des repas mixés, lubrification alimentaire avec de l'eau, fractionnement des repas, repas longs), blocages alimentaires, pyrosis et signes de reflux.

Un score de symptômes validé spécifique à l'enfant âgé entre deux et dix-huit ans (Peess V2 version pour parent, et version pour enfant) permet de quantifier la sévérité des symptômes (9).

L'interrogatoire évalue le retentissement de la maladie et du traitement sur la qualité de vie et l'insertion socio-familiale et scolaire, ainsi que l'observance thérapeutique et la bonne compréhension par l'enfant et sa famille de la maladie et des traitements proposés.

L'examen clinique complet recherche l'absence de retentissement nutritionnel, de retentissement sur la croissance (incluant poids et taille) et sur le développement pubertaire, et l'absence de complications du traitement (en particulier pour les corticoïdes).

Le rythme des consultations doit être adapté à chaque situation, rapproché en début de diagnostic et de traitement pour s'assurer de la compréhension, de l'observance et de la rémission clinique (8 à 12 semaines après le début du traitement), puis de façon plus espacée (tous les six mois minimum) pour s'assurer de la bonne croissance staturo-pondérale et de l'absence de rechute.

7.4 Place de l'endoscopie digestive dans le suivi

L'évaluation de la réponse au traitement nécessite la réalisation d'une endoscopie de contrôle. Elle est réalisée huit à douze semaines après la mise en place d'un régime diététique empirique ou guidé par les tests, et au moins 4 semaines après la mise en place d'une diète élémentaire. Elle est réalisée huit à douze semaines après le début des traitements par corticoïdes ou IPP.

Cette évaluation endoscopique et histologique est nécessaire pour mesurer l'efficacité thérapeutique. Elle confronte les résultats des scores EREFS et l'infiltrat à PNE avant et après traitement.

La qualité de l'évaluation repose sur la réalisation de biopsies suffisamment profondes et nombreuses.

Elle permet de distinguer une forme active de la maladie (PNE>15/HPF) d'une rémission totale (PNE< 5/HPF) ou partielle (PNE 5-15/HPF) (22).

La persistance de l'inflammation peut être expliquée par un échec thérapeutique ou une mauvaise observance des traitements (médicamenteux ou diététiques).

Des contrôles endoscopiques annuels en cours de traitement d'entretien ou en cas de rechute clinique sont recommandés.

La réalisation d'une endoscopie reste un geste invasif réalisé le plus souvent sous anesthésie générale avec de potentiels effets indésirables et un coût élevé qui justifie une réelle réflexion d'expert quant à la planification des contrôles. Elle reste actuellement indispensable pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique car la corrélation entre les symptômes cliniques et l'inflammation tissulaire est faible.

Des études en cours analysent la place de l'imagerie fonctionnelle (opacification de l'œsophage) comme alternative possible pour le suivi des OE (48). D'autres études cherchent à identifier des méthodes de suivi moins invasives, en particulier par l'identification de biomarqueurs associés à l'OE, mais aucun biomarqueur n'a été identifié à l'heure actuelle.

7.5 Soutien diététique, psychologique et financier

L'intervention d'une diététicienne est nécessaire pour la mise en place du régime d'éviction en pratique afin d'expliquer les principes du régime, d'éduquer à la lecture des étiquettes et de proposer des alternatives culinaires, afin de limiter les risques d'échec du régime, de prévenir un possible retentissement nutritionnel ainsi que le développement de troubles du comportement alimentaire.

Cette intervention n'est actuellement pas prise en charge par la sécurité sociale en médecine libérale ce qui peut constituer un surcoût pour les familles de même que l'achat d'aliments de substitution.

Le caractère chronique de la pathologie, la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire et d'un suivi régulier peuvent constituer le socle d'une demande de prise en charge en affection longue

durée (ALD) hors liste. Une prise en charge des aliments sans gluten (blé) est parfois possible en motivant la nécessité du régime auprès du médecin de sécurité sociale, en dehors de la maladie coeliaque. Les préparations à base d'acides aminés sont prises en charge jusqu'à l'âge de 18 ans.

La douleur chronique chez certains patients et l'impact des traitements au quotidien sont à évaluer et à prendre en compte. Le retentissement sur la qualité de vie peut justifier une prise en charge en psychothérapie.

8 Annexes

Annexe 1 Coordonnées du centre de référence

Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (CRACMO)
Hôpital Jeanne de Flandre, avenue Eugène Avinée, 59037 LILLE CEDEX
CHU de Lille

Pôle enfant Département Pédiatrique :

- Unité de Gastro-entérologie - Hépatologie et Nutrition Pédiatriques

Frédéric GOTTRAND, pédiatre gastro-entérologue
Madeleine AUMAR, pédiatre gastro-entérologue
Audrey NICOLAS, pédiatre gastro-entérologue
Louise VANDOOREN, diététicienne
Audrey VANMALLEGHEM, diététicienne
Anastasia FOURTAKA, psychologue
Katialine GROFF, Attachée Recherche Clinique
Nadine BLOUIN, secrétaire

- Unité de Nutrition Entérale

Dominique GUIMBER, pédiatre gastro-entérologue

- Unité de Pneumologie-allergologie Pédiatrique

Antoine DESCHILDRE, pédiatre pneumologue allergologue
Caroline THUMERELLE, pédiatre pneumologue allergologue
Stéphanie LEJEUNE, pédiatre pneumologue allergologue
Clémence MORDACQ, pédiatre pneumologue allergologue

- Département de Chirurgie Pédiatrique

Michel BONNEVALLE, chirurgien pédiatre
Rony SFEIR, chirurgien pédiatre

- Service Explorations Fonctionnelles Digestives

Madeleine AUMAR, pédiatre gastro-entérologue

- Gastro-entérologie adulte

David SEGUY, médecin nutritionniste
Julien BRANCHE, gastro-entérologue

- Chirurgie Digestive adulte

Guillaume PIESSEN, chirurgien

Annexe 2 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Frédéric GOTTRAND et le Dr Audrey NICOLAS, du Centre de Référence des Affections Chroniques et Malformatives de l'œsophage (CRACMO), en liaison avec la Filière des maladies rares abdomino-thoraciques (FIMATHO), avec les participants suivants :

Groupe de rédaction

- Pr Frédéric GOTTRAND, pédiatre gastro-entérologue, Lille
- Dr Audrey NICOLAS, pédiatre gastro-entérologue, Lille
- Dr Laure BRIDOUX-HENNO, pédiatre gastro-entérologue, Rennes
- Dr Raphaëlle MAUDINAS, pédiatre gastro-entérologue, Dijon
- Dr Florence VILLARD-TRUC, pédiatre allergologue, Lyon

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr Marc BELLAICHE, pédiatre gastro-entérologue, Paris
- Dr Florence CAMPEOTTO, pédiatre gastro-entérologue, Paris
- Dr Amandine DIVARET CHAUVEAU, pédiatre allergologue, Nancy
- Dr Karine GARCETTE, pédiatre gastro-entérologue, Paris
- Pr Nicolas KALACH, pédiatre gastro-entérologue, Lille
- Pr Alain LACHAUX, pédiatre gastro-entérologue, Lyon
- Pr Thierry LAMIREAU, pédiatre gastro-entérologue, Bordeaux
- Dr Guillaume LEFEVRE, immunologiste, Lille
- Dr Benoit LEFRANCQ, médecin généraliste, Lille
- Dr Stéphanie LEJEUNE, pédiatre pneumo-allergologue, Lille
- Pr Emmanuelle LETEURTRE, anatomo-pathologiste, Lille
- Dr Guillaume LEZMI, pédiatre pneumo-allergologue, Paris
- Dr Françoise MOREL CODREANU, allergologue, Luxembourg
- Dr Cécile ROCHEFORT-MOREL, pneumo-allergologue Rennes
- Mme Louise VANDOOREN, diététicienne pédiatrique, Lille
- Pr Frank ZERBIB, gastro-entérologue, Bordeaux
- Dr Cécile ROCHEFORT-MOREL, pneumo-allergologue, Rennes

Association

- Mme Irena CLISSON-RUSEK, APIMEO (Association Pour l'Information sur les Maladies à Eosinophiles)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

PEESS

Œsophagite à éosinophiles (EoE) chez l'enfant et l'adolescent - Module de sévérité des symptômes

Version 2.0

COMPTE-RENDU DES ENFANTS ET ADOLESCENTS (8 à 18 ans)

INSTRUCTIONS

Parle-nous de tes problèmes liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du MOIS dernier.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Merci d'entourer le chiffre qui convient.

Tu dois d'abord répondre à la question de la section Fréquence, puis à la question de la section Sévérité qui s'y rapporte.

Fréquence

Jamais	Rarement (moins d'une fois par semaine)	Parfois (une fois par semaine ou plus)	Souvent (une fois par jour)	Presque toujours (deux fois par jour ou plus)
--------	--	---	--------------------------------	--

À quelle fréquence es-tu malade ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité

Pas du tout sévère(s) 	Un peu sévère(s) 	Assez sévère(s) 	Sévère(s) 	Très sévère(s) 
---	--	---	---	--

Quelle est la sévérité des symptômes lorsque tu es malade ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Réservé à l'administration

Identifiant de l'étude :

Identifiant du sujet :

Date de l'évaluation : / /
 Jour Mois Année

Parle-nous de tes problèmes liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du MOIS dernier.

Fréquence				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours
	(moins d'une fois par semaine)	(une fois par semaine ou plus)	(une fois par jour)	(deux fois par jour ou plus)

1. À quelle fréquence as-tu mal dans la poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

3. À quelle fréquence as-tu des aigreurs d'estomac (brûlures dans la poitrine, la bouche ou la gorge) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

5. À quelle fréquence as-tu mal à l'estomac ou au ventre ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

7. À quelle fréquence as-tu des difficultés à avaler ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

9. À quelle fréquence as-tu la sensation que la nourriture reste coincée dans ta gorge ou ta poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

11. À quelle fréquence as-tu besoin de boire beaucoup pour réussir à avaler la nourriture ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

13. À quelle fréquence vomis-tu ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

15. À quelle fréquence as-tu des nausées (sensation que tu vas vomir mais que cela ne se produit pas) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité				
Pas du tout sévère(s)	Un peu sévère(s)	Asssez sévère(s)	Sévère(s)	Très sévère(s)
				

2. Quelle est la sévérité de ta douleur dans la poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

4. Quelle est la sévérité de tes aigreurs d'estomac (brûlures dans la poitrine, la bouche ou la gorge) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

6. Quelle est la sévérité de ton mal d'estomac ou de ventre ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

8. Quelle est la sévérité de tes difficultés à avaler ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

10. Quelle est la sévérité de la sensation que la nourriture reste coincée dans ta gorge ou ta poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

12. Quelle est la sévérité de tes symptômes si tu ne bois pas beaucoup pour réussir à avaler la nourriture ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

14. Quelle est la sévérité de tes vomissements ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

16. Quelle est la sévérité de tes nausées (sensation que tu vas vomir mais que cela ne se produit pas) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Merci de tourner la page pour terminer le questionnaire.

Page suivante 

Parle-nous de tes problèmes liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du **MOIS** dernier.

Fréquence

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours
	(moins d'une fois par semaine)	(une fois par semaine ou plus)	(une fois par jour)	(deux fois par jour ou plus)

17. À quelle fréquence de la nourriture remonte-t-elle dans ta gorge quand tu manges ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---


19. À quelle fréquence manges-tu moins que les autres ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

20. À quelle fréquence as-tu besoin de plus de temps que les autres pour manger ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité

Pas du tout sévère(s)	Un peu sévère(s)	Asses sévère(s)	Sévère(s)	Très sévère(s)
				

18. Quelle est la sévérité des remontées de nourriture quand tu manges ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

PEESS

Œsophagite à éosinophiles (EoE) chez l'enfant et l'adolescent - Module de sévérité des symptômes

Version 2.0

COMPTE-RENDU DES PARENTS POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS (2 à 18 ans)

INSTRUCTIONS

Parlez-nous des problèmes de votre enfant liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du **MOIS** dernier.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Merci d'entourer le chiffre qui convient.

Vous devez d'abord répondre à la question de la section Fréquence, puis à la question de la section Sévérité qui s'y rapporte.

Fréquence

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours
	(moins d'une fois par semaine)	(une fois par semaine ou plus)	(une fois par jour)	(deux fois par jour ou plus)

À quelle fréquence votre enfant est-il malade ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité

Pas du tout sévère(s)	Un peu sévère(s)	Assez sévère(s)	Sévère(s)	Très sévère(s)
				

Quelle est la sévérité des symptômes lorsque votre enfant est malade ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Réservé à l'administration

Identifiant de l'étude :

Identifiant du sujet :

Date de l'évaluation :

 / /
Jour Mois Année

Parlez-nous des problèmes de votre enfant liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du **MOIS** dernier.

Fréquence				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours
	(moins d'une fois par semaine)	(une fois par semaine ou plus)	(une fois par jour)	(deux fois par jour ou plus)

1. À quelle fréquence votre enfant a-t-il mal dans la poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

3. À quelle fréquence votre enfant a-t-il des aigreurs d'estomac (brûlures dans la poitrine, la bouche ou la gorge) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

5. À quelle fréquence votre enfant a-t-il des maux d'estomac ou de ventre ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

7. À quelle fréquence votre enfant a-t-il des difficultés à avaler ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

9. À quelle fréquence votre enfant a-t-il la sensation que la nourriture reste coincée dans sa gorge ou sa poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

11. À quelle fréquence votre enfant a-t-il besoin de boire beaucoup pour réussir à avaler la nourriture ?






0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

13. À quelle fréquence votre enfant vomit-il ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

15. À quelle fréquence votre enfant a-t-il des nausées (sensation qu'il va vomir mais que cela ne se produit pas) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité				
Pas du tout sévère(s)	Un peu sévère(s)	Assez sévère(s)	Sévère(s)	Très sévère(s)
				

2. Quelle est la sévérité de sa douleur dans la poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

4. Quelle est la sévérité de ses aigreurs d'estomac (brûlures dans la poitrine, la bouche ou la gorge) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

6. Quelle est la sévérité de ses maux d'estomac ou de ventre ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

8. Quelle est la sévérité de ses difficultés à avaler ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

10. Quelle est la sévérité de la sensation que la nourriture reste coincée dans sa gorge ou sa poitrine ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

12. Quelle est la sévérité des symptômes si votre enfant ne boit pas beaucoup pour réussir à avaler la nourriture ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

14. Quelle est la sévérité de ses vomissements ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

16. Quelle est la sévérité de ses nausées (sensation qu'il va vomir mais que cela ne se produit pas) ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Merci de tourner la page pour terminer le questionnaire.

Page suivante 

Parlez-nous des problèmes de votre enfant liés à l'œsophagite à éosinophiles (EoE) au cours du MOIS dernier.

Fréquence				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours
	(moins d'une fois par semaine)	(une fois par semaine ou plus)	(une fois par jour)	(deux fois par jour ou plus)

17. À quelle fréquence de la nourriture remonte-t-elle dans la gorge de votre enfant lorsqu'il mange ?






0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

19. À quelle fréquence votre enfant mange-t-il moins que les autres ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

20. À quelle fréquence votre enfant a-t-il besoin de plus de temps que les autres pour manger ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Sévérité				
Pas du tout sévère(s)	Un peu sévère(s)	Assez sévère(s)	Sévère(s)	Très sévère(s)
				

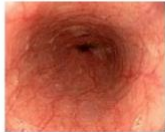

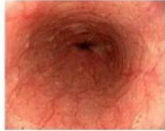
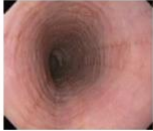
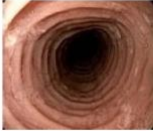

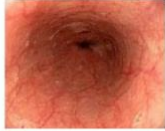


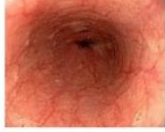


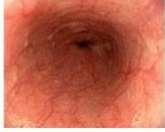

18. Quelle est la sévérité des remontées de nourriture quand il mange ?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

Annexe 4 Score EoE Endoscopic Reference Score (EREFS)

EoE Endoscopic Reference Score (EREFS)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema (loss vascular markings) Grade 0: Distinct vascularity Grade 1: Decreased Grade 2: Absent				
Rings (trachealization) Grade 0: None Grade 1: Mild (ridges) Grade 2: Moderate (distinct rings) Grade 3: Severe (not pass scope)				
Exudate (white plaques) Grade 0: None Grade 1: Mild ($\leq 10\%$ surface area) Grade 2: Severe ($> 10\%$ surface area)				
Furrows (vertical lines) Grade 0: None Grade 1: Mild Grade 2: Severe (depth)				
Stricture Grade 0: Absent Grade 1: Present				

Annexe 5 Score EoE histology scoring system (EoEHSS)

A. Inflammation éosinophilique

a. Grade : Critère majeur : compte maximal de PNE/HPF

0 : Absence de PNE

1 : Compte maximal < 15 PNE/HPF

2 : Compte maximal \geq 15 PNE/HPF et \leq 59 PNE/HPF

3 : Compte maximal > 60 PNE/HPF

b. Stade : Pourcentage des champs à fort grossissement avec un compte maximal \geq 15 PNE/HPF

0 : Aucun

1 : < 33% des HPF

2 : \geq 33% et \leq 66% des HPF

3 : > 66% des HPF

B. Hyperplasie de la couche basale

a. Grade : Pourcentage de l'épaisseur totale de l'épithélium occupée par la zone basale

0 : \leq 15% de la hauteur totale épithéliale (= absence d'hyperplasie de la couche basale)

1 : > 15% et < 33% de la hauteur totale épithéliale

2 : \geq 33% et \leq 66% de la hauteur totale épithéliale

3 : > 66% de la hauteur totale épithéliale

b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec une hyperplasie de la couche basale de grade 1, 2 ou 3

0 : Absence d'hyperplasie de la couche basale

1 : < 33% des fragments biopsiques

2 : \geq 33% et \leq 66% des fragments biopsiques

3 : > 66% des fragments biopsiques

C. Micro-abcès à polynucléaires éosinophiles

a. Grade : Densité des éosinophiles formant un micro-abcès

0 : Absence de micro-abcès

1 : Micro-abcès comportant 4 à 9 PNE

2 : Micro-abcès comportant 10 à 20 PNE

3 : Micro-abcès comportant > 20 PNE

b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec micro-abcès à PNE

0 : Absence de micro-abcès

1 : < 33% des fragments biopsiques

2 : \geq 33% et \leq 66% des fragments biopsiques

3 : > 66% des fragments biopsiques

D. Atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien par les PNE (au moins 3 PNE alignés)

- a. Grade : Densité des éosinophiles constituant l'atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien
 - 0 : Absence d'atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien (≤ 3 PNE)
 - 1 : Atteinte par 3 ou 4 PNE
 - 2 : Atteinte par 5 à 10 PNE
 - 3 : Atteinte par > 10 PNE
- b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien de grade 1, 2 ou 3
 - 0 : Absence d'atteinte élective des couches superficielles de l'épithélium malpighien
 - 1 : $< 33\%$ des fragments biopsiques
 - 2 : $\geq 33\%$ et $\leq 66\%$ des fragments biopsiques
 - 3 : $> 66\%$ des fragments biopsiques

E. Œdème intercellulaire

- a. Grade : Degré de grossissement nécessaire pour voir l'œdème intercellulaire
 - 0 : Absence d'œdème intercellulaire
 - 1 : Œdème intercellulaire visible uniquement au grossissement x 400
 - 2 : Œdème intercellulaire visible au grossissement x 200
 - 3 : Œdème intercellulaire visible au grossissement x 100
- b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec œdème intercellulaire de grade 1, 2 ou 3
 - 0 : Absence d'œdème intercellulaire
 - 1 : $< 33\%$ des fragments biopsiques
 - 2 : $\geq 33\%$ et $\leq 66\%$ des fragments biopsiques
 - 3 : $> 66\%$ des fragments biopsiques

F. Dystrophie épithéliale

- a. Grade : Selon l'infiltration en éosinophiles au sein de la dystrophie épithéliale
 - 0 : Absence de dystrophie épithéliale
 - 1 : Présence de dystrophie épithéliale sans PNE
 - 2 : Présence de dystrophie épithéliale avec PNE
 - 3 : Nombreuses dystrophies épithéliales avec nombreux PNE
- b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec dystrophie épithéliale de grade 1, 2 ou 3
 - 0 : Absence de dystrophie épithéliale
 - 1 : $< 33\%$ des fragments biopsiques
 - 2 : $\geq 33\%$ et $\leq 66\%$ des fragments biopsiques
 - 3 : $> 66\%$ des fragments biopsiques

G. Cellules dyskératosiques

- a. Grade : Compte des cellules dyskératosiques/HPF

- 0 : Absence de cellule dyskératosique
- 1 : 1 cellule dyskératosique/HPF
- 2 : 2-5 cellules dyskératosiques/HPF
- 3 : > 5 cellules dyskératosiques/HPF
- b. Stade : Pourcentage des fragments biopsiques avec cellules dyskératosiques
 - 0 : Absence de cellule dyskératosique
 - 1 : < 33% des fragments biopsiques
 - 2 : $\geq 33\%$ et $\leq 66\%$ des fragments biopsiques
 - 3 : > 66% des fragments biopsiques
- H. Fibrose de la lamina propria
 - a. Grade : Degré de la fibrose de la lamina propria
 - 0 : Absence de fibrose de la lamina propria
 - 1 : Fibres cohésives sans espace inter-fibres
 - 2 : Diamètre des fibres = diamètre des noyaux des cellules basales
 - 3 : Diamètre des fibres > diamètre des noyaux des cellules basales
 - b. Stade : Pourcentage de la lamina propria avec fibrose
 - 0 : Absence de fibrose de la lamina propria
 - 1 : < 33% de la lamina propria
 - 2 : $\geq 33\%$ et $\leq 66\%$ de la lamina propria
 - 3 : > 66% de la lamina propria

Annexe 6 Préparation magistrale à base de BUDESONIDE

Préparation magistrale à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles.

Se rincer la bouche après administration.

Ne pas boire ni manger dans l'heure suivant la prise.

- Gel de BUDESONIDE : 0,5 mg / 1 mg le matin et 0,5 mg / 1 mg le soir
- BUDESONIDE 0.06g
- GOMME XANTHANE 4.93g
- SODIUM SACCHARINATE 0.19g
- SODIUM BENZOATE 0.46g
- GLYCERINE - EEN 30.54g
- SODIUM EDETATE 0.25g
- AROME FRAMBOISE 0.25g
- EAU PURIFIEE 209.63g

La concentration étant de 0,25mg de budésonide /ml de solution finale.

- Gel de BUDESONIDE : 0,5 mg / 1 mg le matin et 0,5 mg / 1 mg le soir
- Préparation magistrale : 25 mg/100 ml
- BUDESONIDE 25 mg
- GOMME XANTHANE 8 g
- SACCHARINE SODIQUE
- STEVIE
- BENZOATE DE SODIUM 0,15 g
- GLYCERINE
- EDTA 0,1 g
- EAU PURIFIEE

Annexe 7 Efficacité des régimes d'éviction dans l'œsophagite à éosinophiles

D'après Arias (2014), Cianferoni (2019) et Molina-Infante (2018) (29,33,43)

	Allergènes exclus	Variante	Rémission (%)	Régime ascendant (*) A : 105 cas E : 25 cas	Rémission (%)
Diète élémentaire			71 à 97 Métanalyse 90.8 (84,7-95,5)		
Régime d'évictions guidées par les tests allergologiques			A : 25 à 35 E : 77 (prick et patch) Métanalyse : 45,5 (35,4-55,7)		
Régime d'éviction d'un seul aliment	Lait de vache et mammifères		30 à 65 Métanalyse : 68.2 (47,8-85,6)		
Régime d'éviction de deux aliments				Lait de vache et mammifères Céréales contenant du Gluten	43
Régime d'éviction de quatre aliments	Lait de vache et mammifères Œuf Céréales contenant du Gluten Soja	Espagne + arachide, légumineuses	A : 54 E : 64 Métanalyse : 53.4 (35,7-70,6)	Lait de vache et mammifères Céréales contenant du Gluten Œuf + Légumineuses	+ 20
Régime d'éviction de six aliments	Lait de vache et mammifères Œuf Céréales contenat du Gluten Soja Arachide FAC Crustacés	Espagne + riz, maïs, légumineuses, poisson + légumineuses, poisson	70 à 75 72,1 (65,8-78,1)	Lait de vache et mammifères Céréales contenant du Gluten Œuf Légumineuses + FAC + Poissons + Crustacés	+ 30

FAC : fruits à coques, A : adultes, E : enfants

*Molina Infante JACI 2018 (43)

9 Bibliographie

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335–58.
2. 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):1116–25.
3. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Aug;57(1):111–27.
4. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan 1;43(1):3–15.
5. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–45.
6. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10.
7. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, Maydonovitch CL, Chen YJ, Riffle ME, et al. Early Comparison of Inflammatory vs. Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis in a Multicenter Longitudinal Study. Vol. 6, *Clinical and translational gastroenterology*. two commerce sq, 2001 market st, Philadelphia, pa 19103 usa: lippincott williams & wilkins; 2015.
8. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug 1;71(8):1459–87. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/8/1459>
9. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric Eosinophilic Esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol*. 2011 Nov 18;11:126.
10. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1519-1528.e8.
11. Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, Rea F, Chong S, Oudshoorn J, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]*. 2019 Apr [cited 2021 Jul 7];68(4):552–8. Available from:

https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/04000/Pediatric_Eosinophilic_Esophagitis__Results_of_the.19.aspx

12. Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2019 Mar;122(3):296–301.
13. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]*. 2014 Dec 1;113(6):624–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120614005572>
14. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics do Not Reliably Differentiate PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Cohort Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2013 Dec;108(12):1854–60. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2013/12000/Clinical_and_Endoscopic_Characteristics_do_Not.11.aspx
15. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BUK, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):716–21.
16. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489–95.
17. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018 Jul 1;16(7):1056–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235651731460X>
18. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep 1;130(3):798–800.
19. Ahuja N, Weedon J, Schwarz SM, Sklar R, Rabinowitz SS. Applying the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Scores (EREFS) to Different Aged Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Sep;71(3):328–32.
20. Silva J, Canão P, Espinheira MC, Trindade E, Carneiro F, Dias JA. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018 Sep;473(3):313–20.
21. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus [Internet]*. 2017 Mar 1;30(3):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/dote.12470>

22. Reed CC, Wolf WA, Cotton CC, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, et al. Optimal Histologic Cutpoints for Treatment Response in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Analysis of Data From a Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Feb;16(2):226-233.e2.
23. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 7];158(4):840–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508519419008>
24. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–25.
25. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2013. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Jul 8];133(2):324–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913017752>
26. Divaret-Chauveau A, Vilard-Truc F, Lezmi G. Œsophagite à éosinophiles : le point sur les consensus de prise en charge. *EM-Consulte* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2021 Dec 28];59(3):115–7. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1280915>
27. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis - Pelz - 2016 - *Clinical & Experimental Allergy - Wiley Online Library* [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12776>
28. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Jul 7];130(2):461-467.e5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674912008597>
29. Arias Á, González-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* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2021 Jul 7];146(7):1639–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508514002170>
30. Atkins D. The Occasional Ebb and Flow between Eosinophilic Esophagitis and IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):651–2.
31. Ho HE, Chehade M. Development of IgE-mediated immediate hypersensitivity to a previously tolerated food following its avoidance for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):649–50.
32. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1–250.

33. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 7];49(3):269–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.13360>
34. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA* [Internet]. 2021 Oct 5 [cited 2022 Mar 29];326(13):1310–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14920>
35. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Jul 7];58(1):107–18. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/01000/Management_Guidelines_of_Eosinophilic_Esophagitis.27.aspx
36. Heer J de, Miehlke S, Rösch T, Morgner A, Werner Y, Ehlken H, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 8];102(3):377–85. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507571>
37. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jul 7];159(5):1672-1685.e5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520350022>
38. Contreras EM, Gupta SK. Steroids in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2021 Jul 7];43(2):345–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855314000296>
39. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(8):1071–8.
40. Constantine G, Seth N, Chokshi N, Minard CG, Guffey D, Olive AP, et al. Combination Steroid and Test-based Food Elimination for Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Jul 7];64(6):933–8. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2017/06000/Combination_Steroid_and_Test_based_Food.21.aspx
41. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, Varni JW, Platts-Mills T a. E, Erwin EA. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2016 May;29(4):377–84.
42. Lobato M, Gonçalves T, Rubio C. Eosinophilic esophagitis—comparing two types of diet. *Allergy*. 2019;74(S106):308.
43. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Jul 8];141(4):1365–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491731597X>

44. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Jul 8];131(3):797–804. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674912026449>
45. Philpott H, Dellon ES. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why, and how? *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Mar 29];53(2):165–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1397-z>
46. Arias-González L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias Á, Lucendo AJ. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020 Mar;52(3):245–52.
47. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am*. 2019 Jan;103(1):29–42.
48. Nelson MJ, Miller FH, Moy N, Zalewski A, Gonsalves N, Gregory DL, et al. Comparison of endoscopy and radiographic imaging for detection of esophageal inflammation and remodeling in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2018 Apr;87(4):962–8.
49. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1776–86.
50. Hoofien A, Rea F, Espinheira M do C, Amil Dias J, Romano C, Oliva S, et al. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2021 Mar;53(3):324–8.
51. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3–20.e6; quiz 21–2.
52. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, King EC, Collins MH, Eby MD, et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability, and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):57–66.
53. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis-instruments for measurement and determinant factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug;46(4):401–9.