



HAL
open science

Réponse thérapeutique et pertinence du bilan allergologique selon la présence d'une atopie chez les enfants atteints d'oesophagites à éosinophiles

Marguerite Ancellin

► **To cite this version:**

Marguerite Ancellin. Réponse thérapeutique et pertinence du bilan allergologique selon la présence d'une atopie chez les enfants atteints d'oesophagites à éosinophiles. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298356

HAL Id: hal-03298356

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298356v1>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marguerite ANCELLIN

Le 4 octobre 2019

Réponse thérapeutique et pertinence du bilan allergologique selon la présence d'une atopie chez les enfants atteints d'œsophagites à éosinophiles

Examineurs de la thèse :

M le Professeur C. SCHWEITZER	Président
M le Professeur G. GAUCHOTTTE	Juge
Mme le Professeur AC. BURSZTEJN	Juge
Mme le Docteur A. DIVARET-CHAUVEAU	Directrice, juge
Mme le Docteur M. BONNETON	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE, CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE, CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de pédiatrie.

Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury et de juger notre travail de thèse.

Merci pour l'accompagnement et la disponibilité que vous nous avez accordés tout au long de notre internat à Nancy afin de mener à bien nos projets.

Nous espérons avoir répondu à vos attentes.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier d'anatomie et de cytologie pathologique.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Veillez recevoir le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge

Madame la Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de dermatologie.

Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Veillez recevoir le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge

Madame Marjorie BONNETON

Docteur en médecine.

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Merci de m'avoir permis de découvrir la gastro-pédiatrie et de m'avoir accompagnée au cours de ma formation. Les mois passés à tes cotés ont été un réel enrichissement.

Merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur à toute épreuve.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A notre juge et directrice de thèse

Madame Amandine DIVARET-CHAUVEAU

Docteur en médecine.

Tu m'as fait confiance en me proposant ce travail de thèse.

Je te remercie pour ta disponibilité et ton accompagnement pendant toute la durée de ce travail. Merci aussi pour tes conseils avisés et ta rigueur.

Ce travail m'a permis de découvrir l'allergologie pédiatrique, je te remercie de m'avoir fait profiter de tes connaissances.

J'espère avoir répondu à tes attentes.

Reçois par ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation.

A l'équipe de pédiatrie d'Épinal et plus particulièrement aux Dr Auburtin, Dr Serra, Dr Krier et Dr Guiot, merci de m'avoir accompagné avec bienveillance pour mes premiers pas d'interne.

A l'équipe du service de médecine infantile, et plus particulièrement à mes chefs de clinique les Dr Blondé, Dr Cullier et Dr Guinet-Charpentier. Ce stage a été éprouvant, merci pour votre soutien, votre présence et votre gentillesse.

A l'équipe du service d'oncohématologie pédiatrique, pour votre dévouement auprès des patients.

A l'équipe de réanimation pédiatrique, vous m'avez fait découvrir ce monde de la réanimation qui m'intimidait. Merci de m'avoir permis d'avoir un peu plus confiance en moi.

A l'équipe de la maternité régionale de Nancy, pour mon initiation à la néonatalogie.

Aux Dr Guillaume, Dr Lapp et Dr Watelet, merci de m'avoir fait découvrir avec passion la médecine libérale, un monde bien loin des services du CHU. Bravo pour votre engagement auprès des patients et de leur famille.

Aux Dr Bonneton et Dr Guiot. Vous m'avez donné le goût pour la gastro-pédiatrie dès ce premier stage au CHU, et pourtant ce n'était pas gagné ! Merci de m'avoir accompagné au cours de mon internat. On se retrouvera en congrès pour continuer les apéros-gastro !

A l'équipe de gastro-pédiatrie de l'hôpital Robert Debré, merci pour l'accueil chaleureux dans votre service et pour m'avoir tant appris en gastro-pédiatrie. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous, de l'autre côté du périph.

Merci plus particulièrement au Dr Dugelay et au Pr Berrebi de m'avoir fait confiance en m'encadrant pour mon mémoire de DES. Le syndrome tricho-entéro-hépatique n'a plus de secret pour moi !

A toutes les équipes paramédicales croisées au cours de l'internat, infirmières, auxiliaires, kinés, diététiciennes... Bravo pour la travail que vous faites au quotidien auprès des petits patients.

Merci à mes co-internes nancéiens et parisiens, qui ont égayé les longues journées et nuits passées à l'hôpital : Marie, Caroline, Mathilde, Aurore, Xavier, Hélène, Clémence, François, Mathilde, Nathan, Claire, Hélène, Cécile, Géraldine, Marie-Ève, Claire, Imane, Myriam, Marie, Imane, Montasser, Manon, Pauline, Tristan, Anaïs, Sébastien. Tous ces stages n'auraient pas été les mêmes sans vous !

Un grand merci à tous ceux qui m'entourent et m'accompagnent.

A mes parents, soutiens indéfectibles depuis toujours. Vous savez toujours avoir la petite attention qui me permet d'avancer dans les moments compliqués. Merci pour votre soutien, votre confiance et votre amour.

A Marius et Jeanne. Nous choisissons des chemins si différents, mais vous savoir épanouis est finalement le plus important. J'espère que nous saurons garder au fil du temps cette relation unique qui n'existe qu'entre frères et sœurs.

A mes grands-parents, qui savent mieux que personne faire de leur maison un petit cocon idéal pour les périodes de révisions.

A Martine, Véro, Lili, Armelle, Domitille, Estelle, pour cette amitié si précieuse. Vous êtes là à chaque moment important depuis déjà très longtemps ! Merci pour votre soutien, votre compréhension et surtout pour tous ces moments où j'ai pu oublier la médecine grâce à vous. J'espère que dans quelques années, je saurais avoir votre confiance pour soigner les petits bobos de la future génération Choussys !

Aux copines rémoises, Pauline, Sophia, Lise, Blandine, Zaza, Mathilde, ensembles depuis 10 dans la même galère ! Finalement, ces années sur les bancs de la fac sont passées bien vite à vos côtés. Maintenant dispersées aux 4 coins de la France, vous êtes les bienvenues à Saint-Mandé !

A toute la famille Bidault, pour l'accueil chaleureux dans votre grande famille.

Et enfin, à Paul-Emmanuel. La vie est tellement plus belle à tes cotés ! Merci d'être toujours présent pour m'écouter avec patience, me comprendre et me soutenir. J'espère que je saurais être à mon tour cette épaule sur laquelle tu peux te reposer pour tous tes projets, aussi farfelus soient-ils. Nous en sommes qu'au début du chemin à deux, je suis sûre que le reste du parcours promet de belles aventures ! Avec tout mon amour.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
PARTIE 1 : PRESENTATION DU SUJET	20
1. L'ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES.....	21
1.1. Introduction.....	21
1.2. Épidémiologie	21
1.3. Physiopathologie	21
1.4. Présentation clinique et diagnostic	22
1.5. Histoire naturelle.....	24
1.6. Prise en charge thérapeutique	25
1.6.1. Traitement diététique	26
1.6.2. Corticothérapie topique déglutie.....	27
1.6.3. Inhibiteurs de la pompe à protons.....	28
1.6.4. Autres traitements	28
1.6.5. Dilatation endoscopique	29
2. L'ATOPIE	30
2.1. Définitions utilisées en allergologie	30
2.2. Exploration de l'atopie	30
2.2.1. Identification du terrain atopique.....	30
2.2.2. Identification de l'allergène en cause	31
2.3. Principaux allergènes.....	32
2.4. Traitements de l'allergie.....	33
2.5. Lien entre atopie et œsophagite à éosinophiles.....	34
2.6. Place des investigations allergologiques dans l'œsophagite à éosinophiles	35
3. PROBLEMATIQUES ACTUELLES	36
3.1. Harmonisation des pratiques	36
3.2. Vers une classification phénotypique.....	36
4. MISE EN PLACE DE L'ETUDE	37

PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE	38
1. INTRODUCTION	40
2. MATERIAL AND METHODS	41
3. RESULTS	43
3.1. Study population	43
3.2. Allergic investigations.....	43
3.2.1. Type of allergic investigations.....	43
3.2.2. Results of allergic investigations	44
3.3. Treatments	45
3.4. Response to treatments	45
4. DISCUSSION	47
5. REFERENCES	52
6. TABLES.....	55
PARTIE 3 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	61
BIBLIOGRAPHIE	67

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU : Centre hospitalier universitaire

EOGD : Endoscopie œso-gastro-duodénale

IgE : Immunoglobuline E

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

ITO : Immunothérapie orale

EPIT : Immunothérapie épicutanée

OE : Œsophagite à éosinophiles

PAI : Projet d'accueil individualisé

PNE : Polynucléaires éosinophiles

RGO : Reflux gastro-œsophagien

Th2 : T-helper 2

TMA : Test multi-allergénique

PARTIE 1 : PRESENTATION DU SUJET

1. L'ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES

1.1. Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (OE) est une pathologie inflammatoire chronique de l'œsophage. C'est la pathologie œsophagienne la plus fréquente après le reflux gastro-œsophagien (RGO). Elle se définit cliniquement par des symptômes de dysfonction œsophagienne et histologiquement par une infiltration de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans la muqueuse œsophagienne. C'est une maladie de découverte récente et, bien que le nombre de publications scientifiques à ce sujet augmente de manière importante ces dix dernières années, de nombreuses questions restent en suspens quant à la prise en charge.

1.2. Épidémiologie

Les premières descriptions de l'OE ont été réalisées dans les années 1990 [1]. Depuis, l'incidence de la maladie n'a cessé d'augmenter, indépendamment du fait que la maladie est mieux diagnostiquée. L'incidence actuelle se situe entre 6 et 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants dans les pays développés [2, 3]. L'OE peut survenir chez des patients de tout âge, même si elle est plus fréquente chez l'adolescent et le jeune adulte. Elle est plus fréquente chez le garçon avec un ratio de 3 pour 1. Des antécédents atopiques personnels et/ou familiaux (rhino-conjonctivite, dermatite atopique, asthme, allergie alimentaire) sont retrouvés dans environ deux tiers des cas [4].

1.3. Physiopathologie

L'OE est une réponse immunitaire anormale de type T-helper 2 (Th2) vis-à-vis d'un allergène, qui peut être alimentaire ou respiratoire. Par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes, plusieurs cytokines sont sécrétées par les lymphocytes CD4+ et les cellules épithéliales œsophagiennes, dont les principales sont l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. Ces cytokines vont d'une part activer la cellule épithéliale, qui secrète de l'Eotaxine-3 et du TSLP (*thymic stromal lymphoprotein*) et du TNF- α , et d'autre part activer les PNE, les polynucléaires basophiles et les mastocytes. L'eotaxin-3 et le TSLP induisent le recrutement, la migration et

l'activation des PNE. Les molécules pro-inflammatoires comme le TGF- β et le MBP (*major basic protein*) secrétées par le PNE sont responsables d'une activation des fibroblastes et d'une dégranulation des mastocytes, induisant les lésions œsophagiennes (inflammation chronique conduisant à la fibrose et à la sténose) [5, 6].

La revue récente de *Ruffner et al.* retient l'implication de plusieurs mécanismes dans la physiopathologie de l'OE [7] :

- Une susceptibilité génétique, où plusieurs gènes semblent être impliqués, dont les gènes codant pour l'eotaxin-3, le TSLP, la filagrine ou le TGF- β .
- Le rôle de l'exposition environnementale précoce. La naissance par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques et d'IPP augmenteraient le risque d'OE alors que l'exposition à un animal domestique et l'allaitement maternel diminueraient ce risque.
- Une sensibilisation allergénique, responsable de réaction inflammatoire de type Th2
- Une réponse immune anormale, avec d'une part une dysfonction de la barrière épithéliale favorisant la pénétration des antigènes et d'autre part une dysrégulation immunitaire menant au recrutement des PNE, décrite plus haut.

1.4. Présentation clinique et diagnostic

Les critères diagnostiques ont été récemment clarifiés dans un consensus international en 2018. Le diagnostic d'OE est posé en présence de symptômes de dysfonction œsophagienne, d'une histologie typique avec un infiltrat éosinophilique d'au moins 15 PNE par grand champ, et après évaluation complète permettant d'éliminer une autre cause pouvant être responsable ou contribuer à une éosinophilie œsophagienne [8]. Historiquement, le diagnostic d'OE nécessitait la persistance de l'infiltrat éosinophilique après initiation d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pendant 8 semaines. Depuis le dernier consensus, ce critère n'est plus d'actualité.

Les symptômes de dysfonction œsophagienne sont variés et non spécifiques, ils dépendent essentiellement de l'âge du patient (Figure 1). Chez le nourrisson et le jeune enfant, la symptomatologie peut être trompeuse, et une OE sera évoquée devant un RGO ne répondant pas au traitement, un refus alimentaire, des vomissements, des douleurs

abdominales ou une mauvaise prise pondérale. Chez l'adolescent et l'adulte, les symptômes les plus fréquents sont le reflet de la fibrose de la muqueuse œsophagienne : en premier lieu la dysphagie (essentiellement avec les aliments solides et secs) et les douleurs rétro-sternales puis, plus tardivement, les impactions alimentaires [4]. Les symptômes peuvent longtemps passer inaperçus car la plupart des patients ont adapté leur alimentation : évitement de certains aliments, petits morceaux, mastication excessive, prise d'eau entre chaque aliment.

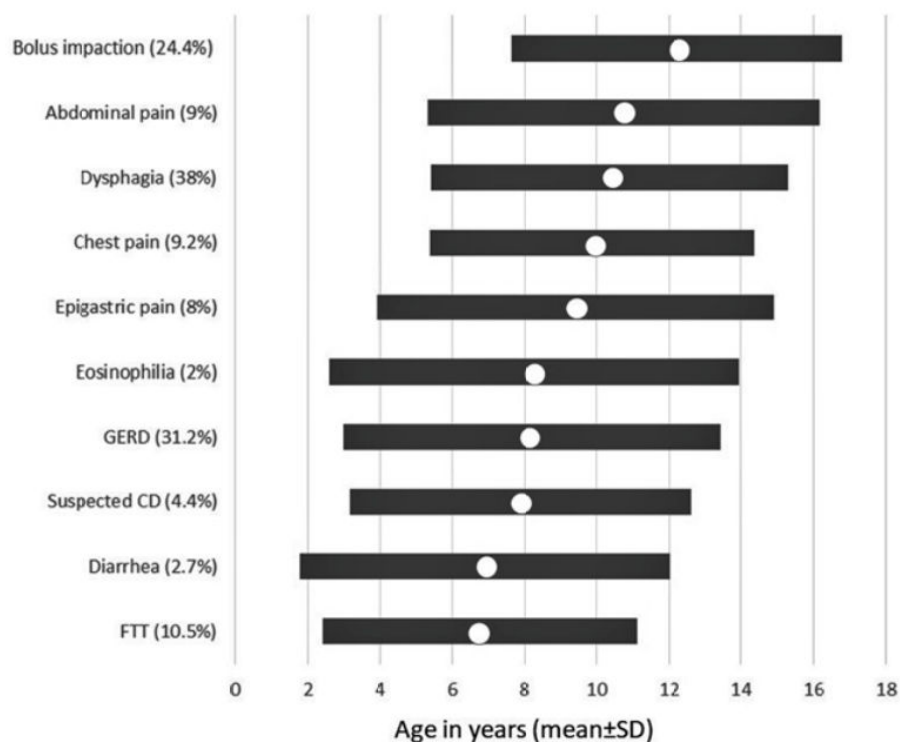


Figure 1 : Fréquence des symptômes au diagnostic en fonction de l'âge des patients, Cohorte européenne RetroPEER, Hoofien et al. [4]

Le seul examen à visée diagnostique est l'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) avec biopsies œsophagiennes étagées. L'aspect macroscopique de la muqueuse œsophagienne est variable. Dans environ 30% des cas, la muqueuse est normale. Les autres aspects endoscopiques de l'OE peuvent être des exsudats blanchâtres, des sillons longitudinaux, un aspect pavimenteux, une fragilité de la muqueuse. Parfois il existe des sténoses œsophagiennes, plus fréquentes chez l'adulte.

Le diagnostic de certitude est porté par l'analyse histologique. Les recommandations préconisent de réaliser au moins 6 biopsies œsophagiennes étagées, soit 2 biopsies à l'étage supérieur, moyen et inférieur [3]. Le diagnostic est affirmé en présence dans la muqueuse œsophagienne d'un nombre supérieur à 15 PNE par champ au grossissement par 400 (Figure 2). D'autres signes histologiques peuvent être présents, dont la fibrose de la lamina propria, l'hyperplasie de la couche basale, l'allongement des crêtes papillaires, la présence de micro-abcès à éosinophiles, un œdème intercellulaire.

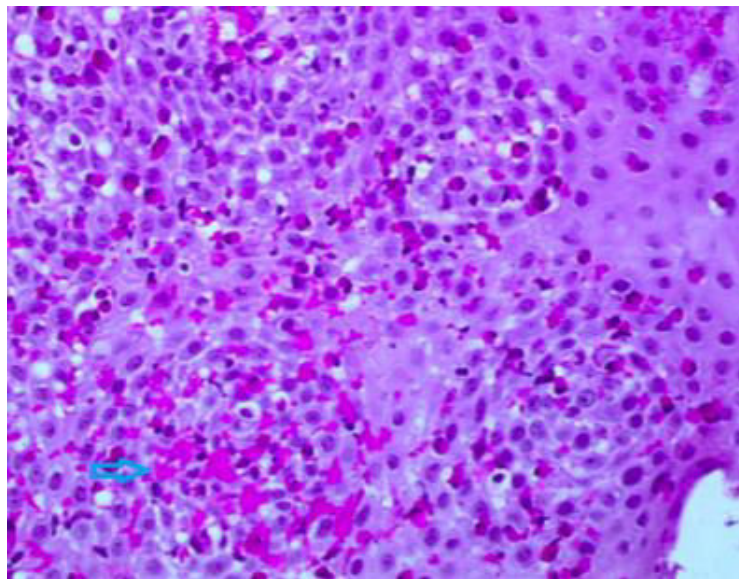


Figure 2 : Infiltrat éosinophilique sur biopsie œsophagienne, coloration HES, x 400 [9]

Le principal diagnostic différentiel est le RGO pathologique. Les autres diagnostics pouvant causer ou contribuer à la présence d'un infiltrat éosinophilique sont la gastrite et la colite à éosinophiles, l'achalasie et les autres dysmotilités œsophagiennes, la maladie de Crohn, le syndrome hyperéosinophilique, les infections virales et fongiques, certaines connectivites, maladies auto-immunes, maladies dermatologiques ou maladies génétiques [8].

1.5. Histoire naturelle

L'OE est une maladie chronique. En l'absence de traitement efficace, l'inflammation persiste, conduisant à un remodelage de la muqueuse avec évolution vers la fibrose. Le risque est la survenue de complications, la principale étant l'apparition de sténoses œsophagiennes. En l'absence de diagnostic et donc de prise en charge, le risque de sténose augmenterait de 9%

par an [10]. De plus, chez le jeune enfant, l'OE peut engendrer une cassure staturo-pondérale. L'objectif du traitement est la mise en rémission clinique et histologique. La définition de la rémission histologique diffère selon les auteurs, allant d'un nombre inférieur à 20 PNE par grand champ, à la disparition complète des PNE [11]. La corrélation entre les symptômes et le nombre d'éosinophiles étant mauvaise, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique nécessite de répéter l'EOGD [12]. Après un premier traitement dont l'objectif est l'obtention de la rémission, la poursuite d'un traitement au long court est très souvent nécessaire en recherchant la posologie minimale efficace pour maintenir la rémission. L'OE impacte fortement la qualité de vie du patient. A ce jour, il n'existe pas de description d'évolution vers une pathologie maligne.

1.6. Prise en charge thérapeutique

L'objectif du traitement est d'obtenir puis de maintenir la rémission, mais surtout d'éviter l'évolution vers la sténose, de maintenir une croissance staturo-pondérale satisfaisante et de préserver la qualité de vie. Comme pour les autres maladies atopiques, il existe plusieurs options thérapeutiques que sont l'éviction des allergènes par un traitement diététique, la corticothérapie topique, ainsi que les IPP pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

Ces trois traitements ont montré leur efficacité. Mais il n'existe à ce jour aucune recommandation concernant l'ordre dans lequel ces traitements doivent être utilisés, et ils constituent tous les trois un traitement de première ligne (Figure 3). Les dernières recommandations européennes ont été publiées en 2017 par un groupe de travail faisant intervenir gastroentérologues, allergologues, pédiatres, ORL et anatomopathologistes [3]. Le choix du traitement doit être fait en concertation avec le patient et sa famille, afin de garantir la meilleure observance. Le choix dépend de l'âge du patient, de la sévérité de la maladie et du mode de vie de la famille. L'efficacité du traitement doit être évaluée après 6 à 12 semaines, comportant une évaluation clinique et histologique. Les traitements peuvent être interchangeables, mais combiner plusieurs traitements n'est pas recommandé. Le traitement par IPP est simple et a un bon profil de sécurité. La corticothérapie topique semble la plus adaptée quand les symptômes sont sévères [3, 13].

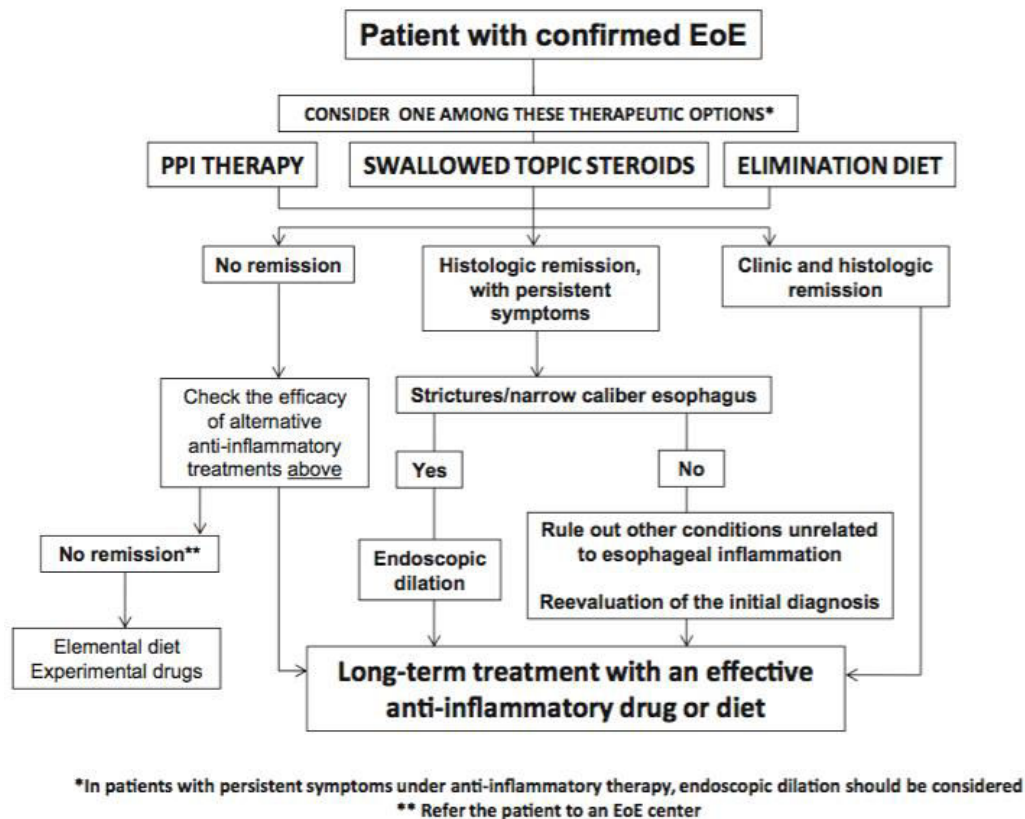


Figure 3 : Algorithme thérapeutique proposé par les recommandations européennes en 2017, *Lucendo et al.* [3]

1.6.1. Traitement diététique

Le traitement diététique est le seul à agir sur la cause de la pathologie. Plusieurs approches existent. La première est l'utilisation d'un régime élémentaire en utilisant de manière exclusive une préparation à base d'acides aminés. L'efficacité est très bonne avec un taux de rémission estimé à 90% [14], mais ce régime est coûteux et contraignant (mauvaise palatabilité, nécessité fréquente de pose de sonde nasogastrique). En pratique, ce régime est utilisé de manière temporaire chez le jeune nourrisson ou dans les formes très sévères de la maladie dans le but d'obtenir rapidement une rémission.

La deuxième approche est de réaliser un régime d'éviction empirique, en éliminant les 6 aliments les plus fréquemment responsables d'OE (lait de vache, œuf, blé, légumineuses, fruits à coques, poisson et fruits de mer). L'efficacité est satisfaisante, avec un taux de rémission estimé à 72% [14], mais ce type de régime nécessite un recours fréquent à l'EOGD.

Plus récemment, les régimes d'éviction « step-up » 2-4-6 qui consistent en l'élimination initiale des 2 aliments les plus fréquemment en cause (lait de vache et blé), puis en cas d'inefficacité, en l'ajout de 2 autres évictions alimentaires (œuf et légumineuses) puis en cas d'inefficacité, en l'ajout de 2 autres évictions alimentaires soit 6 au total (éviction des poisson/fruits de mer et fruits à coque) ont montré leur efficacité. La rémission histologique cumulée est de 80% et ce régime permettrait de réduire le délai de diagnostic étiologique ainsi que le nombre d'EOGD [15]. En cas de rémission, les aliments sont progressivement réintroduits, l'un après l'autre, avec réalisation de biopsies œsophagiennes 6 à 12 semaines après l'introduction de chaque aliment pour s'assurer du maintien de la rémission et donc de la tolérance de l'aliment. En cas de rechute après la réintroduction d'un aliment, le diagnostic étiologique est fait et une éviction prolongée de l'aliment en cause doit être réalisée.

La dernière approche est celle d'un régime d'éviction ciblée. Il s'agit d'un régime guidé par l'anamnèse et les tests allergologiques. Chez l'enfant, des études associant patch-tests et prick-tests ainsi qu'une élimination empirique des protéines de lait de vache avaient montré des résultats encourageants [16]. Depuis, ces résultats n'ont jamais été confirmés et l'efficacité d'un tel régime est estimé à 45% [14]. En pratique, l'éviction ciblée est de moins en moins utilisée.

1.6.2. Corticothérapie topique déglutie

Deux molécules sont indiquées pour la corticothérapie topique déglutie : le fluticasone propionate et le budésonide. Jusque peu, il n'existait pas de galénique adaptée à l'administration œsophagienne du traitement, mais une nouvelle forme devrait apparaître sur le marché [17].

Les aérosols de fluticasone propionate (88 à 880 microgrammes 2 fois par jour) déglutis peuvent être utilisés chez les patients suffisamment âgés pour comprendre la technique. Chez les plus jeunes, le budésonide visqueux (1 à 2 mg par jour) est utilisé : il s'agit d'un mélange de budésonide avec du gaviscon ou du sucralose afin d'obtenir une solution pouvant tapisser la muqueuse œsophagienne. Les 2 molécules permettent d'obtenir la rémission, et une étude suggère une meilleure efficacité du gel de budésonide visqueux [18].

Les effets secondaires sont rares, le plus fréquent étant la candidose œsophagienne qui survient chez environ 10% des patients. Elle répond généralement bien au traitement antifongique. Les risques à long terme tels que l'insuffisance surrénalienne et l'impact sur la croissance staturo-pondérale sont débattus en l'absence d'études sur une longue durée de suivi. La corticothérapie générale n'a pas sa place dans le traitement de 1^{ère} ligne : la corticothérapie topique a la même efficacité lorsqu'elle est bien conduite mais présente nettement moins d'effets secondaires.

1.6.3. Inhibiteurs de la pompe à protons

Avant le consensus de 2018, un traitement par IPP à forte dose (1mg/kg deux fois par jour) devait être réalisé systématiquement avant de pouvoir établir le diagnostic d'OE. Une réponse satisfaisante aux IPP éliminait le diagnostic d'OE [19]. L'éosinophilie œsophagienne sensible aux IPP était considérée comme une entité distincte de l'OE. Cependant, aucune différence clinique, endoscopique, histologique ou physiopathologique n'a été trouvée entre les 2 entités. Depuis les recommandations de 2018 [8], la réponse aux IPP n'élimine pas le diagnostic, et les IPP font partie des traitements de première ligne de l'OE. Ils permettent d'obtenir la rémission chez environ 50% des patients, ainsi que de maintenir la rémission au long cours avec une posologie réduite. Ils ont un bon profil de sécurité [20, 21].

1.6.4. Autres traitements

Devant une proportion de patients ne répondant pas aux traitements cités plus haut, il paraît nécessaire de trouver d'autres thérapies permettant d'obtenir une rémission. A ce jour, les autres traitements n'ont pas leur place dans la prise en charge de l'OE [3]. Les traitements antiallergiques (antihistaminiques, cromogliclate de sodium, montelukast) n'ont aucune efficacité dans l'OE. Les traitements immuno-modulateurs (azathioprine et 6-mercaptopurine) ont été très peu étudiés, une seule étude a montré un bénéfice modeste chez quelques patients adultes. Concernant les biothérapies, les essais utilisant des anticorps monoclonaux ciblant la réaction Th2 (anticorps monoclonaux anti TNF- α , anti IgE, anti IL-5...) n'ont pour l'instant pas permis d'obtenir une rémission complète, un seul essai concernant l'anti-IL 13 est encourageant [22, 23].

1.6.5. Dilatation endoscopique

Le traitement endoscopique est indiqué en présence de sténose serrée de l'œsophage, non améliorée par le traitement de première ligne. Il consiste en une dilatation de l'œsophage. Il améliore la dysphagie dans 95% des cas mais son effet est transitoire. La complication est la perforation œsophagienne, mais sa survenue est rare (moins de 1%) [24]. Les dilatations doivent souvent être répétées. Le traitement endoscopique doit toujours être associé à un autre traitement, car il n'a aucune efficacité sur l'inflammation de la muqueuse œsophagienne.

2. L'ATOPIE

2.1. Définitions utilisées en allergologie

Le terme atopie a été utilisé la première fois par Cook en 1923. Elle est définie par l'aptitude de certains individus à fabriquer des anticorps IgE en présence d'un allergène. L'atopie est liée à des facteurs génétiques. Ses principales manifestations cliniques sont l'asthme, la rhino-conjonctivite allergique, l'eczéma. On définit ainsi un trait clinique ou une prédisposition et non une maladie.

L'allergie est l'ensemble des manifestations cliniques liées à une réponse immunologique, faisant intervenir les IgE (allergie immédiate) ou les lymphocytes T (allergie retardée), en présence d'un allergène.

La sensibilisation est définie par la positivité des tests cutanés allergologiques, des IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène donné. Plus la sensibilisation est importante, plus le risque d'allergie est élevé. Sensibilisation n'est donc pas synonyme de symptôme après exposition à l'allergène.

L'allergène est la substance, le plus souvent protéique, capable de déclencher une réaction immunologique particulière.

2.2. Exploration de l'atopie

Certains tests ont pour objectif d'identifier un terrain atopique (hyperéosinophilie sanguine, dosage des IgE sériques totales, test multi-allergénique de dépistage), et d'autres d'identifier l'allergène responsable (prick-tests cutanés, patch-tests, dosage des IgE sériques spécifiques, test de provocation) [25].

2.2.1. Identification du terrain atopique

L'hyperéosinophilie sanguine supérieure à 400 éléments/mm³ est associée à l'atopie. Mais elle n'est ni spécifique, ni sensible. Le dosage des IgE sériques totales est élevé chez 70 à 80% des patients allergiques, mais ce test n'est pas spécifique. Les normes varient avec l'âge. En pratique, ces 2 examens ont peu d'intérêt et ne doivent pas être réalisés.

Les tests multi-allergéniques (TMA) de dépistage regroupent une batterie d'allergènes usuels sur un même support. Ils sont basés sur la recherche d'anticorps vis-à-vis des allergènes. Il existe des supports testant les pneumallergènes, d'autres des allergènes alimentaires, et d'autres mixtes. Certains tests donnent une réponse qualitative et d'autres semi-quantitative. Le TMA est surtout utilisé pour le dépistage d'une atopie ou d'un risque allergique. S'il est positif, il doit être complété par un bilan allergologique spécialisé (anamnèse, tests cutanés, dosages unitaires d'IgE spécifiques).

2.2.2. Identification de l'allergène en cause

Les tests cutanés sont les tests à réaliser en première intention devant des symptômes d'allergie. Ils recherchent in vivo la capacité des mastocytes cutanés à réagir au contact de l'allergène. Ce sont des tests réalisables facilement et peu onéreux. Il en existe deux types : les prick-tests cutanés recherchant une hypersensibilité immédiate ou IgE-médiée et les patch-tests cutanés recherchant une hypersensibilité retardée ou non IgE-médiée.

Les prick-tests consistent à réaliser une micropuncture de l'épiderme au travers d'une goutte de solution allergénique ou d'un aliment natif. Ils peuvent être réalisés dès les premières semaines de vie, à partir du moment où le témoin positif (histamine ou codéine) provoque une réaction cutanée. Le nombre et la nature des allergènes à tester varient selon l'interrogatoire et la clinique. La lecture est faite au bout de 15 minutes. En cas de réactivité, la micropuncture épidermique provoquera la triade de Lewis avec érythème, œdème (papule) et prurit. Le test sera considéré positif si le diamètre de la papule est supérieur ou égal à 3 mm ou supérieur ou égal à la moitié du témoin positif.

Les patch-tests consistent à déposer l'allergène dans une cupule d'aluminium ou de polyéthylène et à appliquer cette cupule sur la peau pendant 48h de manière occluse. La lecture se fait 48 et 72 heures après la pose. Il n'existe aucune standardisation des allergènes à utiliser pour ces tests (natifs purs ou dilués à de l'eau ou de la vaseline, extraits), ce qui rend la réalisation des patch-tests de plus en plus rare. Leur pertinence (sensibilité et spécificité) est très débattue.

Le dosage des IgE sériques spécifiques peut se faire à l'aide de dosage unitaire ou simultanément, par des TMA . Le test unitaire, appelé aussi RAST (pour Radio Allergo Sorbent Test), doit s'interpréter en fonction de l'âge, de l'allergène testé et du degré d'exposition à l'allergène. Le seuil de détection est à 0,1 kU/L. Un test inférieur à 0,35 kU/L est négatif. Au-delà, les résultats doivent être confrontés aux données cliniques : plus le taux d'IgE spécifiques est élevé, plus la probabilité d'être allergique à cet allergène est élevé. Il existe depuis quelques années des TMA à réponse spécifique, très coûteux, qui sont recommandés uniquement chez les patients pour lesquels l'anamnèse et les tests unitaires ne permettent pas de conclure.

En pratique, la positivité des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques traduit une sensibilisation du patient mais pas nécessairement une allergie. Les résultats des tests doivent être interprétés en fonction de la clinique pour déterminer si la sensibilisation est responsable des manifestations cliniques d'allergie. Lorsque cela n'est pas possible il est parfois nécessaire de réaliser un test de provocation.

Les tests de provocation spécifiques sont indiqués pour affirmer une allergie quand le diagnostic ne peut être fait autrement. Ils apportent la preuve d'un lien entre sensibilisation et manifestation clinique allergique. Ils doivent être réalisés par un allergologue sous surveillance médicale, en milieu spécialisé.

2.3. Principaux allergènes

Les pneumallergènes sont les allergènes de l'environnement intérieur et extérieur pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire. Les pneumallergènes les plus fréquents sont les acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*), les pollens (10 à 30% de la population), les phanères d'animaux, les moisissures (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*) et les blattes.

Les allergènes alimentaires, aussi appelés trophallergènes, sont principalement représentés chez l'enfant par les laits de mammifères, l'œuf, le blé, l'arachide, les fruits à coques, les légumineuses, les poissons et crustacés [26]. Les allergènes les plus fréquemment en cause

varient avec l'âge et avec la localisation géographique. Chez l'adulte, les tests cutanés pour les rosacées, les apiacées et les crustacés/mollusques sont les tests les plus souvent positifs. Les autres allergènes, moins fréquemment en cause chez l'enfant, sont le latex, les hyménoptères et les médicaments.

2.4. Traitements de l'allergie

Le traitement des maladies allergiques repose sur un ensemble de mesures, dont l'éviction de l'allergène, l'éducation thérapeutique et les traitements pharmacologiques. Lorsque cela est possible, l'éviction du ou des allergène(s) mis en cause reste la mesure la plus efficace. L'éducation thérapeutique du patient est primordiale pour garantir la mise en place de l'éviction mais aussi pour garantir un recours adapté au traitement en cas de symptômes. En fonction des symptômes, des traitements pharmacologiques peuvent être mis en place, en fonction des organes atteints : antihistaminique, corticothérapie par voie locale ou parfois générale. Le traitement étiologique des allergies repose sur l'immunothérapie allergénique spécifique, aussi appelée « désensibilisation ». Elle est possible seulement en présence d'un allergène identifiable, et si sa responsabilité a pu être prouvée. En allergologie respiratoire, la désensibilisation peut être réalisée par voie injectable sous-cutanée ou sublinguale. Elle concerne le plus souvent les pollens ou les acariens et nécessite 3 à 5 ans de traitement. En allergologie alimentaire, l'immunothérapie allergénique par voie orale (ITO) et par voie épicutanée (EPIT) est de développement plus récent. L'ITO est basée sur l'administration quotidienne, par voie orale, de quantités croissantes d'allergène jusqu'à obtenir une dose de maintenance qui sera poursuivie au long cours, très probablement à vie. Le but n'est pas la guérison de l'allergie, mais la diminution du risque de réactions allergiques sévères à long terme. L'EPIT consiste à l'application quotidienne de doses infimes d'allergène via un patch qui est changé toutes les 24h. Ce traitement permet d'augmenter le seuil réactogène et donc de diminuer le risque de réactions allergiques sévères à de faibles doses d'allergène. L'EPIT n'est pas encore commercialisée pour le moment.

2.5. Lien entre atopie et œsophagite à éosinophiles

La forte proportion d'antécédents atopiques chez les patients atteints d'OE a montré très tôt l'existence d'un lien entre OE et allergies. Ainsi, environ deux tiers des patients atteints d'OE ont un antécédent atopique [4]. De plus, le taux de sensibilisation chez ces patients est bien plus élevé que dans la population générale. Dans une étude récente sur une population de patients ayant une OE, 77% sont sensibilisés à des allergènes alimentaires et 71% à des pneumallergènes [27]. L'étude de *Hill et al.* a étudié le lien l'OE et les autres maladies atopiques dans une large cohorte d'enfants, et suggère que l'OE est une manifestation tardive de la « marche allergique » devant des mécanismes physiopathologiques similaires [28].

Chez certains patients, un ou des aliments sont identifiés comme déclencheurs possibles de l'OE et le régime d'éviction permet d'obtenir la rémission [14]. De plus, des cas d'OE déclenchés après la mise en place d'une ITO ont été décrits. Leur survenue est estimée à 2,7% après initiation d'une ITO [29].

Des études récentes suggèrent que les pneumallergènes peuvent également jouer un rôle important dans le développement et l'évolution de l'OE avec exacerbations saisonnières des symptômes d'OE [30, 31]. Chez la souris, l'exposition intranasale aux pneumallergènes déclenche un infiltrat éosinophilique dans la muqueuse œsophagienne [32]. De plus, *Armentia et al.* a montré la présence de callose de pollens dans la muqueuse œsophagienne chez 67% des patients ayant une OE avec exacerbation saisonnière et sensibilisation aux pneumallergènes [33].

2.6. Place des investigations allergologiques dans l'œsophagite à éosinophiles

A ce jour, il n'existe aucune recommandation sur le bilan allergique à réaliser au diagnostic d'une OE. Le bilan allergologique peut être réalisé pour rechercher les aliments responsables de l'OE. En effet, les modifications du régime alimentaire permettent la mise en rémission de la maladie chez une partie des patients. Cependant, le bilan allergologique a montré une efficacité peu rentable pour orienter le régime d'éviction, surtout chez l'adulte, chez qui le régime d'éviction ciblée n'est plus recommandé [34]. Chez l'enfant, sa place est encore controversée. Une seule étude a montré que le régime d'éviction basé sur les résultats des prick-tests et patch-tests permettait la mise en rémission dans une proportion similaire au régime empirique [16].

Le deuxième objectif du bilan allergologique est d'étudier le statut atopique des patients. L'impact de l'atopie est encore peu connu. Une étude suggère que la sensibilisation à certains pneumallergènes pourrait être associée à une moins bonne réponse au traitement chez l'enfant [35], et une autre que la sensibilisation aux allergènes alimentaires serait associée à une moins bonne réponse après un traitement par corticoïdes topiques [36]. A contrario, plusieurs études laissent penser que l'atopie pourrait être associée à un meilleur taux de rémission après un traitement par corticoïdes topiques [37, 38]. Dans tous les cas, la présence d'autres pathologies atopiques chez les patients présentant une OE doit amener à une prise en charge globale.

3. PROBLEMATIQUES ACTUELLES

3.1. Harmonisation des pratiques

La prise en charge des patients avec une OE est compliquée. La maladie est encore peu connue, et malgré une littérature de plus en plus importante, plusieurs interrogations persistent quant à sa prise en charge. Quel bilan allergologique et pour qui ? Comment choisir le traitement de première intention ? Peut-on prédire la réponse au traitement selon les caractéristiques de chaque patient ? La maladie est rare et chaque médecin suit un faible nombre de patients (moins de 15 enfants suivis en pédiatrie au CHU de Nancy sur les 5 dernières années). Les habitudes de prise en charge varient entre les praticiens et entre les centres. Les recommandations ont évolué sur les dernières années et le dernier consensus n'émet pas de recommandation concernant le choix du traitement. De ce fait, le clinicien se retrouve souvent seul devant ces interrogations.

3.2. Vers une classification phénotypique

L'OE est une maladie hétérogène, avec une réponse au traitement variable selon les individus. En faisant une analogie à la maladie asthmatique et à la maladie de Crohn, certaines équipes espèrent réussir à classer l'OE en différents phénotypes. Cela pourrait permettre de mieux comprendre la maladie et son évolution, puis d'établir des algorithmes décisionnels précis afin de proposer à chaque patient le traitement le plus approprié. Ainsi, dans les études de *Ferguson et al.* et de *Atkins et al.*, différents phénotypes de la maladie semblent se détacher (OE répondant aux IPP, OE associée à une connectivite...), et les auteurs proposent un phénotype « OE atopique » [39, 40]. *Shoda et al.* a, quant à lui, analysé les endotypes de l'OE et propose 3 endotypes différents, où la présence ou non d'une atopie permet de classer les patients [38].

4. MISE EN PLACE DE L'ETUDE

Devant ces constats, il nous a semblé intéressant de réaliser un état des lieux de cette maladie dans la population pédiatrique, pour comparer les caractéristiques clinico-biologiques et le devenir des enfants ayant une OE selon la présence d'une atopie.

Pour répondre à cet objectif, nous avons mis en place une étude rétrospective multicentrique dans 5 centres hospitaliers universitaires (CHU) de l'inter région Nord-Est : Besançon, Dijon, Nancy, Reims et Strasbourg. Les patients âgés de 1 à 18 ans ayant eu un diagnostic d'OE porté entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2018 ont été inclus. Les données médicales ont ensuite été collectées de manière standardisée à l'aide des dossiers médicaux. Les antécédents atopiques (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique, allergie alimentaire), la présentation clinique et endoscopique (aspect macroscopique et histologie), les résultats du bilan allergologique (IgE spécifiques, prick-test, patch-test), les thérapeutiques mises en place (IPP, corticothérapie, régime d'éviction, dilatation endoscopique) et l'évolution (rémission clinique et endoscopique) ont été recueillis.

Deux études ont été menées. La première a comparé les caractéristiques cliniques et endoscopiques selon la présence ou non d'une atopie. La seconde, présentée ici, a comparé les investigations allergologiques, les traitements utilisés et la réponse thérapeutique selon la présence ou non d'une atopie.

PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE

TITLE: Management of eosinophilic esophagitis in children according to atopy: a retrospective cohort in North East of France.

Short title : Management of eosinophilic esophagitis in children according to atopy

M. Ancellin, MD ^a, L. Ricolfi-Waligova, MD ^b, R. Maudinas, MD ^b, C. Schweitzer, MD, PhD ^{c,d}, M. Bonneton, MD ^a, A. Divaret-Chauveau, MD ^{d,e,f}

^a Unité d'hépto-gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, France

^b Service de pédiatrie, Hôpital d'enfants, CHU de Dijon, France

^c Unité d'explorations fonctionnelles respiratoires pédiatriques, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, France

^d EA 3450 DevAH - Département de Physiologie, Faculté de médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France

^e Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, France

^f UMR 6249 Chrono-environnement, CNRS et Université de Franche-Comté, Besançon, France

Corresponding author: Amandine Divaret-Chauveau, Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54011 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Email : a.chauveau@chru-nancy.fr Telephone: +33 3 83 15 53 14

Declaration of Conflicting Interests: none

Funding: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ABSTRACT:

Introduction: Most of children with eosinophilic esophagitis (EoE) are atopic, but impact of atopy on remission and evolution of EoE is still unclear. The aim of our study is to determine the impact of atopy on remission and to describe allergic investigations and choice of treatments in a cohort of EoE children in France.

Methods: All children diagnosed with EoE between January 2013 and June 2018 in the five pediatric centers of North East of France were included. Children were divided into two groups according to personal atopic disorders. Histological remission was defined by an eosinophilic count below 15 eosinophils per high-power field.

Results: Among the 49 children included, 38 (77.6%) were atopic. Allergic investigations were performed in 45 children (91.8%). Rate of sensitization were similar in both groups: 64.4% had food sensitization and 63.9% had aeroallergens sensitization. Regarding treatments, the most commonly attempted first-line therapy was proton pump inhibitors (63.3%), followed by swallowed topical steroids (STS) (18.4%). First-line therapy was not associated with atopic status ($p=0.88$). Atopic children had a non-significant tendency for a higher remission rate after STS (54.5% vs 0%, $p=0.24$) and a higher global remission rate (54.1% vs 33.3%, $p=0.18$).

Conclusion: Allergic investigations seem to be relevant in a majority of children with EoE whether or not they have atopic disorders. Atopy seems to be associated with better response to STS. Further studies are needed to determine whether atopic status determines histological response.

KEY WORDS: Eosinophilic esophagitis; children; atopy; remission; sensitization

ABBREVIATIONS:

APT : Atopy patch test

ED : Elimination diet

EoE : Eosinophilic esophagitis

Eos/hpf : eosinophils per high-power field

IgE : Immunoglobulin E

PPI : Proton pump inhibitor

RetroPEER : European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry

sIgE : specific immunoglobulin E

SPT : Skin prick test

STS : Swallowed topical steroid

Th2 : T-helper 2

1. INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is an emerging disease in pediatrics, with a significant increase of incidence and prevalence over the past 10 years. In children, prevalence is estimated to be 111.9 cases per 100 000 inhabitants [1]. EoE is characterized by a chronic inflammation of esophagus, that can lead to long-term sequela of fibrosis and strictures and decrease quality of life. Diagnosis criteria of EoE were updated in 2018 by an international consensus [2]. EoE is defined by symptoms of esophageal dysfunction associated with an eosinophilic infiltration into the esophageal epithelium (>15 eosinophils per high-power field (eos/hpf)), after a comprehensive assessment of non-EoE disorders that could cause or potentially contribute to esophageal eosinophilia. Management of EoE includes 3 possibilities of treatments, which are proton pump inhibitors (PPI), swallowed topical steroids (STS) or elimination diet (ED), but no comparative study has been performed in order to define which should be used according to patients characteristics, and therefore all of them can be first-line therapies [3, 4].

Association between EoE and atopic disorders is now well-established [5]. In a cohort of 449 patients with EoE, 77.5% presented at least one atopic comorbidities [6]. The risk relationship between EoE and atopy seems to be bidirectional, with each condition giving risk for the subsequent diagnosis of the other. *Hill et al.* even suggested that EoE is a late manifestation of the atopic march, with a T-helper 2 (Th2) predominant mechanism [7]. Food remains the most common trigger and ED can achieve remission of EoE for some patients, with variable efficacy (45.5 – 90.8%) [8]. In addition, aeroallergens appear to play an important role in natural course of EoE by modulating EoE disease activity. Seasonal exacerbation [9, 10] and development of esophageal eosinophilia on murine models exposed to intranasal

aeroallergens [11] were described. Moreover, environmental allergen sensitization may decrease therapeutic response [12].

Response to therapy in EoE is heterogeneous, making therapeutic guidelines difficult to establish. In comparison with asthma, some authors suggest presence of different phenotypes of EoE, and an atopic EoE phenotype was raised [13, 14]. A lower rate of remission in atopic group than in non-atopic group was suggested in some studies [15, 16], while *Eluri et al.* suggested that food allergies is an independent predictive factor of complete response (< 1 eos/hpf) to STS in adults (OR, 12.95; 95% CI, 2.20–76.15) [17]. There is a lack of information regarding the impact of atopic history on EoE natural course and management, in particular on treatments' efficacy and on the benefit of allergic investigations.

The aims of this study were to compare treatment outcomes in children according to atopic status, and to describe the use of each treatment (choice of first-line therapy, implementation) and the results of allergic investigations in our patients.

2. MATERIAL AND METHODS

We performed a multi-center retrospective cohort study between November 2018 and January 2019. Data were collected from 5 pediatric departments of University Hospitals of North East of France: Besançon, Dijon, Nancy, Reims, and Strasbourg. All children age from 1 to 18 years old diagnosed with EoE between January 2013 to June 2018 were included. Patients who did not performed at least one visit after initiation of treatment were excluded. EoE was defined endoscopically as greater than 15 eos/hpf or more at 400 x magnification, and normal gastric and duodenal biopsies. Data collection included demographic information, clinical symptoms, personal and family history of atopy, diagnostic procedures and response to treatments. Since we used anonymous retrospective data and since patients are informed of

possibilities to use retrospectively their chart data in each center, opinion of Ethic Committee was not mandatory. The clinical database was declared to the French Data Protection Authority under number 2214777v0.

Patients were divided into two groups: atopic children and non-atopic children. Atopic children were defined by personal history of allergic diseases (allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis and/or food allergy). Atopic sensitization was defined by a positive skin prick test (SPT) and/or a positive serum specific immunoglobulin E (sIgE) assay. SPT were considered positive by a wheal size superior or equal to 3 mm at 15 minutes, sIgE were considered positive by a level superior to 0.35 kU/L and atopy patch test (APT) by a cutaneous reaction superior or equal to 1+ according to the European Task Force on Atopic Dermatitis. Causative allergens were defined as those whose elimination from the diet improved symptoms and histological features on follow-up endoscopies with recurrence upon re-challenge. We reviewed the effects of therapies on both clinical symptoms and esophageal histology. Primary outcome was histological response to treatment, defined by eosinophil peak count below 15 eos/hpf on esophageal biopsy. Secondary outcome was global remission to treatment, defined as clinical response (subjective complete improvement of symptoms reported by either children or parents), and/or histological response to treatment.

Demographics and clinical characteristics were described using mean (standard deviation) or median for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables. Atopic and non-atopic groups were compared using Fisher exact tests for categorical variables and Mann-Whitney tests for continuous variables. A *P* value lower than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the SAS 9.4 software.

3. RESULTS

3.1. Study population

Fifty-one patients were diagnosed with EoE in the 5 pediatric centers between January 2013 and July 2018. Two patients had no follow-up in the designated center after diagnosis and were excluded. Among the 49 remaining children, the mean age at diagnosis was 10.3 years (1.1-15.8) with a majority of boys (83.7%). Patients had a high incidence of atopic disorders (38/49 patients, 77.6%) including: food allergy (51.2%), asthma (42.9%), allergic rhinitis (36.7%), atopic dermatitis (26.5%). Almost half of the patients (23/49) had at least first-degree family member with an atopic condition. No children had siblings with diagnosis of EoE. The most common presenting symptoms were food impaction, dysphagia, abdominal pain and compensatory eating behaviors. In atopic children, there was a tendency to have more family history of atopy, more food impaction, gastro-esophageal reflux and vomiting, and less normal endoscopy, but there was no significant difference between atopic and non-atopic children (Table 1).

3.2. Allergic investigations

In our cohort, 45 patients (91.8%) undergo allergic investigations: 36/38 patients in atopic group and 9/11 patients in non-atopic group.

3.2.1. Type of allergic investigations

Thirty-seven patients (75.5%) had an sIgE assay to foods or/and aeroallergens: cow's milk (n=29), hen's egg (n=30), wheat (n=29), peanut (n=27), tree nut (n=20), soy (n=21), beef (n=12), chicken (n=11), veal (n=7), house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (n=11), mold *Alternaria* (n=8), pets (n=10), birch pollen (n=16), grass pollen (n=13).

Thirty-five patients (71.4%) undergo SPT including : cow's milk (n=24), hen's egg (n=26), wheat (n=26), peanut (n=23), treenut (n=20), soy (n=20), beef (n=4), chicken (n=4), veal (n=3), cod (n=21), house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* (n=17), mold *Alternaria* (n=15), cockroach (n=6), pets (n=19), birch pollen (n=23), grass pollen (n=25), ash pollen (n=11), plantain (n=14), mugwort (n=12), latex (n=7).

Nineteen patients (38.8%) undergo APT including: cow's milk (n=18), hen's egg (n=17), wheat (n=14), peanut (n=6), treenut (n=4), beef (n=12), chicken (n=1), veal (n=1), cod (n=1). Peripheral blood eosinophil count (n=43, 87.8%) were also performed for a majority of patients whereas total IgE level was assayed only in one third of the children (n=19, 38.8%).

3.2.2. Results of allergic investigations

sIgE were positive for more than three quarters of patients and SPT for more than half in both groups. APT were positive in 33.3% and 50% patients respectively with and without atopic condition. There was no significant difference between the groups (Table 2). Among patients who underwent allergic investigations, 29/45 (64.4%) had a sensitization to at least 1 food allergen and 23/36 (63.9%) to at least 1 aeroallergen. Patients were sensitized to the following food allergens by at least one of the testing methods: peanut 43.2%, cow's milk 40%, hen's egg 40%, wheat 38.5%, tree nuts 32.1%, soy 30.3%, cod 13.6%. Other positive tests were found less frequently: chicken, beef, peas, lupine. Regarding aeroallergens, they were sensitized to grass pollen 67.9%, tree pollen 57.1%, pets 47.8%, house dust mites 38%, mold 22.2%.

3.3. Treatments

In our cohort, use of PPI therapy and STS was similar among the groups. A majority of patients received PPI therapy, whether for first-line therapy or during follow-up: 31 (81.6%) and 9 (81.8%) patients respectively with and without atopic condition. STS (fluticasone or budesonide) were prescribed respectively to 28 (73.7%) and 8 (72.7%) patients. By contrast, ED seems to be used preferentially for patients with atopic conditions: 22 (57.9%) against 3 (27.3%), but this difference was not significant ($p=1.0$). When ED was chosen, ED based on allergy testing was most frequently used ($n=16$). Empiric ED was prescribed in 8 patients : 4 had a six food ED, 2 had a four food ED and 2 had a 2 food ED, and only 1 patient received elemental ED (Table 3). Unfortunately, no causative food was identified. Two patients received other therapies: 1 performed a Nissen surgery and another received a systemic steroid therapy 1mg/kg/day. Esophageal dilatation was performed in 4 patients because of esophageal stricture (3 had atopic condition). Regarding first-line therapy, there was no difference between the groups ($p=0.88$). The most commonly attempted first-line therapies in the whole cohort were PPI (60.5% and 72.7%) and STS (18.4% and 18.2%) for atopic and non-atopic groups respectively. No patient received an ED in first-line therapy. Treatments association was used straightaway for 9 patients (Table 4).

3.4. Response to treatments

Only 3 patients of the cohort did not have esophageal endoscopy for histological evaluation during evolution of EoE. After the first-line therapy, 28 patients (57.1%) had a histological evaluation, 17 patients (34.7%) did not perform histological evaluation but did not achieve clinical remission, and 4 patients (8.2%) had clinical remission but did not performed any histological evaluation. Histological evaluation was achieved after 63.7% of initiations or changes in treatment.

Histological remission was achieved at least once during evolution of EoE by a higher percentage of patients in the atopic group (20/37, 54.1%) than the non-atopic group (3/9, 33.3%), but this was not statistically significant ($p=0.18$). About a quarter of patients had histological remission after PPI treatment in monotherapy in both groups. Histological and global remissions after STS seemed to be more frequent in atopic children: 54.5% and 63.6% respectively, versus 0% and 42.8% in non-atopic children. Achievement of histological and global remissions after ED was similar between the groups (Tables 5 and 6). Seasonal clinical exacerbation has been reported in 2 patients, and clinical exacerbation after food has been reported in 4. All these patients had atopic disorders.

4. DISCUSSION

In our cohort of 49 children with EoE, we describe management and outcome according to atopic status. First-line therapy was not associated with atopic status. Allergic investigations were positive in majority of children in both groups. It seems that there is a tendency for atopic patients to have more macroscopic endoscopic anomalies and to have a better chance of remission with STS.

Baseline characteristics of our study population are typical of pediatric EoE patients, and are similar to those reported in the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER) [18] and in *Vigier et al.* study [19] regarding age at diagnosis, majority of boys and prevalence of atopic disorders. There was no difference according to atopy, outside of an expected trend for higher prevalence of family atopic condition in the atopic group.

In our cohort, PPI therapy was used in first-line therapy for 60.5% in atopic children and 72.7% in non-atopic children. This high rate was explained by previous recommendations on EoE definition and diagnosis, including failure of a PPI trial [20–22]. Last recommendations published in 2018 suggested that PPI therapy is better classified as a treatment for EoE than as a diagnostic criterion and definition of EoE was modified [2, 3]. In our study, we chose to include all patients with esophageal eosinophilia, even if PPI trial was not performed or if patients were PPI-responsive. However, we cannot exclude that some PPI-responsive children were not listed in local EoE registries due to recent changings of guidelines. It could have underestimated remission rate with PPI. Interestingly, we found a very low rate of ED (57.9% in the atopic group, 27.3% in the non-atopic group, but 0% in first-line therapy) in comparison with the RetroPEER study (82.2% in total) and the study of *Vigier et al.* (29.9% in first-line therapy). On the other hand, used of STS were more frequent in our cohort

(73.7% in atopic children and 72.7% in non-atopic children). One explanation might be that ED during several months can appear to be less acceptable in everyday life for the child, his pediatrician and his parents than STS. ED might also be more challenging to implement because it requires easy access to repeated endoscopy. Contrary to guidelines, allergy testing based ED was preferentially used in our cohort when ED was chosen. At the recruitment dates, first assessments of ED based on allergy testing in children were encouraging [23] and this kind of dietary intervention could be more acceptable for patients. More recently, the step-up empiric ED appeared to be a better strategy, saving endoscopic procedures and avoiding unnecessary food restrictions [24]. Association of treatments in first-line therapy was used for 9 patients. Reasons for this choice was not explained and it is not recommended, because as suggested by *Munoz-Persy et al.*, it generally adds no benefit but could have negative impact on patient's quality of life and it makes it more difficult to discern which is the most effective [4].

In this cohort, we have a good rate of histological evaluation, since clinical remission was not confirmed by histological evaluation in only 4 patients (8.2%) after first-line therapy. Endoscopic evaluation was performed after 63.7% of initiations or changes in treatment, which is higher than a previous cohort (43%) [19]. Moreover, a survey of US gastroenterologists on the management of EoE found that only 46.3% of the participants repeat endoscopy with biopsy to monitor EoE [25]. It shows that guidelines concerning necessity of repeated endoscopies to monitor response of therapy are now well-known by pediatricians in our cohort.

We found a very low rate of histological remission in comparison with literature. Although our remission rate for PPI therapy was 22.2%, a meta-analysis of 33 studies on 619 patients with EoE treated by PPI (of which 188 children) reported efficacy of 50.5% in histological

remission . Our histological remission rate after ED was 41.1%, whatever type of ED used. In the meta-analysis of *Arias et al.* regarding efficacy of dietary interventions in patients with EoE, elemental ED were effective in 90.8%, six food ED in 72.1% and ED based on allergy testing in 45.5% of cases [8]. Our remission rate is therefore consistent with this meta-analysis since a majority of patients treated by ED had an allergy test driven ED. Our remission rate after STS was lower than previous studies: 40% against about 60% [3, 17]. One reason might be the fact that choice of treatment did not follow a structured study protocol but was left to the discretion of the treating physician. It could result on inadequate treatment dosing or suboptimal steroid formulation. Furthermore, as some patients did not perform histological evaluation, it could have underestimated the histological remission rate. Interestingly, we found a non-significant higher remission rate after STS in the atopic group than in the non-atopic group. This fact was already raised by *Eluri et al.* [17], where responders to STS tended to have more atopy (82% vs 66% ; p=0.08) and by *Shoda et al.* [26], who analyzed EoE endotypes.

Definition of histological remission is not consensual and varies from study to study. Number of eosinophil count is commonly used, but the threshold can vary from 1 eos/hpf to 20 eos/hpf. Sometimes, remission is defined as a 50% decrease in eosinophil count from baseline. In our cohort, we choose to define histological remission by an eosinophil count lower than 15 eos/hpf. This choice was made because this is the most frequent definition in Europe [27]. Moreover, for some of the patients (14/49), the exact number of eos/hpf at diagnosis was unknown and the count was qualified as superior to 15 eos/hpf.

The prevalence of asthma, food allergy, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in our EoE population was respectively 42.9%, 51.2%, 36.7%, and 26.5%. In comparison, *Capucilli et al.* found in their systematic review prevalence rates ranged from 27 to 60%, 24 to 68%, 57 to 70%, and 6 to 46% respectively [5]. The low rate of allergic rhinitis in our population might be due to the retrospective nature of our study. Allergic rhinitis could have been less asked by the pediatrician than other atopic disorders and therefore under-reported in medical reports. Our findings of sensitization rates of EoE patients in food and airborne allergens (64.4% and 63.9%, respectively) were consistent with published reports in the EoE children population [12, 18, 28].

More interestingly, sensitization rates are similar between atopic children and non-atopic children, and are higher than children in the general population [29]. This high rate of atopic sensitization, whatever atopic conditions, highlights the importance of allergic investigations in children with EoE whether or not they have atopic disorders or family history of atopy.

Although some studies showed encouraging results regarding ED based on allergy testing [23], guidelines do not recommend using of allergy tests to establish dietary therapy in EoE patients [3]. In contrast, role of aeroallergens in EoE natural course raised (murine models, seasonal variation of symptoms). Therefore, allergic investigations could rather be used to explore patient's sensitization and help clinicians to establish EoE phenotypes, than to identify causative foods. More studies are needed to establish role of allergy testing in EoE patients.

Due to the retrospective nature of our study, patient data were limited by what individual providers included in their clinical visit notes or workup results. Some patients had multiples sequentially or concomitant therapy and patient adherence to treatment was not recorded. It could have underestimate remission rate for each therapy. As other studies on EoE

management, inclusion period extended over 5 years with some important modifications of EoE recommendations on management and diagnosis during this period. Furthermore, the low number of children included may have decreased the ability to detect differences of remission between atopic and non-atopic groups. It could be addressed by collection of a large prospective database of all children diagnosed with EoE in France. Our study was multicentric, with multiple physicians in each center and the choice of treatment plan was based on practitioner experience, preferences and even evolved for a same practitioner with years and guidelines. It could be a limitation, but it shows the diverse spectrum of practice and management of EoE in “real world” and the need of precise guidelines.

To conclude, our study describes management of EoE children in 5 french pediatric centers, and highlights heterogeneity in choice of treatments and allergic investigations. Allergic investigations seem to be relevant in a majority of children with EoE whether or not they have history of atopy. A prospective study focused on the benefit of allergic investigations, regarding global management and not only ED, would be of help to know if allergic investigations need to be implemented in the management of patients with EoE. Our study highlights that atopy seems to be associated with STS response. Additional prospective studies are needed to determine whether atopic status determines histological response, in particular after STS therapy.

5. REFERENCES

- [1] 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. *Digestive and Liver Disease* 2019; 51: 55–62.
- [2] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022–1033.
- [3] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, 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: 335–358.
- [4] Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177: 649–663.
- [5] Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57: 111–127.
- [6] Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 559–560.
- [7] Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018; 6: 1528–1533.
- [8] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–1648.
- [9] Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2015; 115: 224–228.
- [10] Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, et al. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019; 122: 296–301.
- [11] Rayapudi M, Mavi P, Zhu X, et al. Indoor insect allergens are potent inducers of experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Journal of Leukocyte Biology* 2010; 88: 337–346.
- [12] Pesek RD, Rettiganti M, O'Brien E, et al. Effects of allergen sensitization on response to therapy in children with eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2017; 119: 177–183.

- [13] Ferguson AE, Mukkada VA, Fulkerson PC. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Endotypes: Are We Closer to Predicting Treatment Response? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018; 55: 43–55.
- [14] Atkins D, Furuta GT, Liacouras CA, et al. Eosinophilic Oesophagitis phenotypes: Ready for primetime? *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 312–319.
- [15] Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 568–575.
- [16] Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1381–1391.
- [17] Eluri S, Selitsky SR, Perjar I, et al. Clinical and Molecular Factors Associated With Histologic Response to Topical Steroid Treatment in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17: 1081–1088.
- [18] Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 1.
- [19] Vigier C, Henno S, Willot S, et al. L'œsophagite à éosinophiles chez l'enfant : évaluation des pratiques. *Archives de Pédiatrie* 2017; 24: 327–335.
- [20] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58: 107–118.
- [21] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128: 3–20.
- [22] Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–1363.
- [23] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130: 461–467.
- [24] Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141: 1365–1372.
- [25] Chang JW, Saini SD, Mellinger JL, et al. Management of eosinophilic esophagitis is often discordant with guidelines and not patient-centered: results of a survey of gastroenterologists. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2019; 32: 1–6.

- [26] Shoda T, Wen T, Aceves SS, et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3: 477–488.
- [27] Eke R, Li T, White A, et al. Systematic review of histological remission criteria in eosinophilic esophagitis: Histologic remission criteria. *JGH Open* 2018; 2: 158–165.
- [28] He YT, Christos PJ, Reisacher WR. Airborne and food sensitization patterns in children and adults with eosinophilic esophagitis: Allergen sensitivity for EoE. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2018; 8: 571–576.
- [29] Chauveau A, Dalphin M-L, Mauny F, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy* 2017; 72: 1365–1373.

6. TABLES

Table 1: Baseline characteristics according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
All	49	100	38	77.6	11	22.4	-
Male	41	83.7	33	86.8	8	72.7	0.36
Mean age at diagnosis (years)	10.3		10.1		11.3		0.6
Family atopic condition	23	47.0	20	52.6	3	27.3	0.18
Presenting symptoms							
Dysphagia	31	61.3	24	63.2	7	63.6	1.0
Abdominal pain	17	34.7	14	36.8	3	27.3	0.73
Food impaction	32	65.3	27	71.1	5	45.5	0.16
Vomiting, nausea	15	30.6	13	34.2	2	18.2	0.46
Reflux	13	26.5	12	31.6	1	9.1	0.25
Compensatory eating behaviors	17	34.7	12	31.6	5	45.5	0.48
Failure to thrive	11	22.4	9	23.7	2	18.2	1.0
Food refusal	4	8.2	3	7.9	1	9.1	1.0
Endoscopic findings							
Normal	5	10.2	3	7.9	2	18.2	0.31
Fixed rings	5	10.2	4	10.5	1	9.1	1.0
Exudates	25	51.0	19	50.0	6	54.5	1.0
Linear furrows	31	63.3	25	65.8	6	54.5	0.50
Edema	5	10.2	4	10.5	1	9.1	1.0
Stricture	6	12.2	5	13.2	1	9.1	1.0
Mean peak eos/hpf*	42.1		43.2		39.7		0.66
Increase of serum eosinophil count*	8/43	18.6	6/33	18.2	2/10	20.0	1.0
Increase of total IgE levels*	10/19	52.6	7/14	50.0	3/5	60.0	0.89

* Missing data: Number of eos/hpf (n=14), increase of serum eosinophilic count (n=6), increase of total IgE levels (n=30)

Mean peak eos/hpf: mean peak eosinophils per high-power field

Table 2: Atopic sensitizations according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
Increase of specific IgE levels*							
Food	28/37	75.7	22/28	78.5	6/9	66.7	1.0
Aeroallergens	13/18	72.2	10/15	66.7	3/3	100	0.67
Positive skin prick tests*							
Foods	16/31	51.6	13/26	50.0	3/5	60.0	0.40
Aeroallergens	18/32	56.2	16/29	55.2	2/3	66.7	1.0
Positive atopy patch tests*	7/19	36.8	5/15	33.3	2/4	50.0	0.89

* Missing data correspond to patients who did not perform allergic investigations: specific IgE levels (food n=12, aeroallergens n=31), skin prick test (food n=18, aeroallergens n=17), atopy patch test (n=30)

Table 3: Description of therapies in the cohort according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
PPI therapy	40	81.6	31	81.6	9	81.8	1.0
Swallowed steroids	36	73.5	28	73.7	8	72.7	1.0
Elimination diet (ED)	25	51.0	22	57.9	3	27.3	1.0
Elemental ED	1	2.0	1	2.6	0	0	-
Empiric ED	8	16.3	6	15.8	2	18.2	-
Allergy testing based ED	16	32.7	15	39.5	1	9.1	-

PPI: proton pump inhibitors, ED: elimination diet

Table 4: Choice of first-line therapy according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
PPI therapy	31	63.3	23	60.5	8	72.7	0.88
Swallowed steroids (STS)	9	18.4	7	18.4	2	18.2	
Elimination diet (ED)	0	0	0	0	0	0	
Treatment association							
PPI + STS	4	8.2	4	10.5	0	0	
PPI + ED	2	4.1	2	5.3	0	0	
STS + ED	2	4.1	2	5.3	0	0	
PPI + STS + ED	1	2.0	0	0	1	9.1	

PPI: proton pump inhibitors, STS: swallowed topical steroids, ED: elimination diet

Table 5: Histological remission achievement according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
All treatments*	23/46	0.5	20/37	54.1	3/9	33.3	0.18
Monotherapy							
PPI (n=33)*	4/18	22.2	3/14	21.4	1/4	25.0	1.0
STS (n=29)*	6/15	40.0	6/11	54.5	0/4	0	0.24
ED (n=20)*	7/17	41.1	7/15	46.7	1/2	50.0	1.0
Treatment association (n=9) *	5/8	62.5	4/7	57.1	1/1	100	1.0

PPI: proton pump inhibitors, STS: swallowed topical steroids, ED: elimination diet

* Missing data correspond to patients who did not have histological control: total remission (n=3), PPI (n=15), STS (n=14), ED (n=3), treatment association (n=1)

Table 6: Clinical remission achievement according to atopic status

	All		Atopic children		Non-atopic children		P value
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
All treatments	39/49	79.6	31/38	81.6	8/11	72.7	0.49
Monotherapy							
PPI (n=33)	10/33	30.3	7/25	28.0	3/8	37.5	0.67
STS (n=29)	17/29	58.6	14/22	63.6	3/7	42.8	0.40
ED (n=20)*	10/19	52.6	9/17	52.9	1/2	50.0	1.0
Treatment association (n=9)	6/9	66.7	5/8	62.5	1/1	100	1.0

PPI: proton pump inhibitors, STS: swallowed topical steroids, ED: elimination diet

* Missing data correspond to patient lost to follow up: ED (n=1)

PARTIE 3 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le suivi de notre cohorte de 49 patients a confirmé le caractère hétérogène de la prise en charge des enfants suivis pour une OE dans notre inter région. En effet, que ce soit pour le choix du traitement ou la réalisation des investigations allergologiques, il n'existait dans aucun centre une démarche standardisée. Cela souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour clarifier la prise en charge des patients avec OE et préciser l'algorithme thérapeutique proposé par le dernier consensus.

Les investigations allergologiques (prick-tests et/ou patch tests et/ou dosage des IgE spécifiques) ont été réalisées dans la très grande majorité des cas (91,8%) dans notre cohorte. Cependant, ces investigations allergologiques n'étaient pas standardisées avec de grande variation tant sur le type d'investigation que sur les allergènes testés. Les trophallergènes étaient plus fréquemment testés que les pneumallergènes, et parmi eux, le lait de vache, l'œuf, le blé et l'arachide. Les pneumallergènes les plus souvent testés étaient les pollens de bouleau et de graminées ainsi que les acariens. Chez les patients ayant eu des investigations allergologiques, la prévalence de sensibilisation atopique était similaire que l'enfant ait une pathologie atopique ou non, et elle était plus élevée que dans la population générale pédiatrique [41]. La prévalence de sensibilisation atopique était aussi importante pour les trophallergènes (64,4%) que pour les pneumallergènes (63,9%).

Au vu de ces résultats, il semble important de réaliser des investigations allergologiques à la recherche d'une sensibilisation aux principaux trophallergènes et pneumallergènes chez tous les patients, quels que soient leurs antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique. De même, proposer à chaque patient un suivi conjoint par un gastro-entérologue et un allergologue pourrait permettre d'initier une prise en charge plus globale de l'OE, en prenant en compte la pathologie atopique dans son ensemble dans le but d'améliorer le contrôle de cette maladie chronique. Aussi, il serait intéressant d'étudier si la prise en compte des sensibilisations aux pneumallergènes, notamment par l'éviction des allergènes, la prise d'antihistaminiques et éventuellement l'immunothérapie allergénique spécifique, peut améliorer le taux de rémission et diminuer le risque de rechute et d'exacerbation chez les patients ayant une OE. Récemment, une étude réalisée chez 129 patients a montré une rémission de l'OE après une immunothérapie allergénique (sous cutanée ou sublinguale) aux pollens de graminées, plus ou moins associée à un régime d'éviction. L'immunothérapie et le régime étaient basés sur la recherche d'allergènes par la technique CRD (*component*

resolved diagnosis), c'est à dire des dosages d'IgE multiplex par micro-arrays. Après 2 ans de suivi, l'évolution était favorable dans environ 95% des cas [42]. Une étude a également évalué l'EPIT au lait de vache chez un faible nombre d'enfants présentant une OE induite par le lait de vache. Les analyses en per-protocole retrouvaient une diminution significative du nombre de PNE par grand champ par rapport au groupe placebo après 11 mois de traitement et 47% des patients traités par EPIT avaient une rémission histologique [43].

A contrario, la prise en charge des allergies alimentaires par ITO est connue comme étant à risque de développer une OE. Dans notre centre de Nancy, deux patients ont été récemment diagnostiqués avec une OE après la mise en place d'une ITO à l'arachide dans le cadre d'une allergie alimentaire IgE-médiée. L'OE a régressé intégralement après l'arrêt de l'ITO. Ceci avait déjà été décrit précédemment, le risque de développer une OE après initiation d'une ITO étant estimé à 2,7% [29]. Cependant, les symptômes d'œsophagite à éosinophiles ne sont pas systématiquement recherchés avant la mise en place d'une immunothérapie allergénique. Il est donc primordial que les allergologues soient vigilants concernant ce risque et recherchent les symptômes d'OE avant la mise en place d'une ITO ainsi que lors des consultations de suivi.

La forte relation entre l'OE et les autres maladies atopiques a été montrée par plusieurs auteurs. Ainsi, le suivi d'une large cohorte d'enfants retrouve une association entre l'OE et toutes les autres maladies atopiques : dermatite atopique (OR 3,2 ; IC95%[2,2-4,6]), allergie alimentaire (OR 9,1 ; IC95%[6,5-12,6]), asthme (OR 1,9 ; IC95%[1,3-2,7]) et rhino-conjonctivite allergique (OR 2,8 ; IC95%[2,0-3,9]) [28]. Cette forte relation doit amener l'allergologue à rechercher lors de l'interrogatoire les symptômes de dysfonction œsophagienne chez les patients présentant un antécédent de maladie atopique.

Concernant l'hypothèse faite dans notre étude sur l'impact de l'atopie sur la réponse et l'évolution de l'OE, nos résultats ont montré une tendance non significative à une meilleure réponse thérapeutique après un traitement par corticoïdes locaux chez les patients atopiques. Ces résultats avaient déjà été soulevés par d'autres études [37, 38]. Le faible nombre de patients inclus dans notre étude n'a sans doute pas permis d'avoir une puissance suffisante pour confirmer ces résultats. En revanche, nous n'avons pas trouvé de différence de réponse thérapeutique au régime d'éviction selon l'atopie.

Concernant la réponse thérapeutique globale, environ 20% des enfants n'avaient pas de rémission clinique et la moitié de ceux qui ont été évalués par EOGD n'avait pas de rémission histologique. Dans l'étude de Leung et al., environ un tiers des patients n'étaient pas répondeurs après la première ligne thérapeutique, et 20% restaient non répondeurs après plusieurs lignes thérapeutiques [44]. Non seulement les traitements actuellement proposés dans l'OE ne permettent pas la rémission chez tous les patients mais ils ont aussi un impact sur la qualité de vie (notamment le régime d'éviction) et peuvent avoir des effets secondaires à long terme (notamment pour les corticoïdes topiques). Ces constatations confirment la nécessité de développer d'autres traitements de l'OE en poursuivant les recherches sur ses mécanismes physiopathologiques. Actuellement, l'espoir est porté sur les biothérapies. En 2018, *Ko et al.* concluait dans leur revue systématique qu'aucun essai thérapeutique n'avait mis en évidence une biothérapie permettant d'obtenir une rémission histologique ou clinique significativement satisfaisante [22]. Il faut noter que le plus souvent, les études étaient réalisées chez des patients réfractaires aux traitements usuels de l'OE, donc des patients ayant une OE probablement plus sévère. Très récemment, un essai de phase 2 comparant un anticorps monoclonal recombinant anti-IL3 contre un placebo chez une population d'adultes a permis de diminuer significativement l'infiltrat éosinophilique [23].

Par ailleurs, la définition de l'efficacité thérapeutique est encore hétérogène selon les études. Sur le plan clinique, nous ne disposons pas d'outil validé chez l'enfant pour évaluer objectivement la réponse thérapeutique. Concernant la réponse histologique, il n'existe pas de consensus sur sa définition, et celle-ci varie selon les études de 0 à 20 PNE par grand champ [11]. Une harmonisation de la définition de l'efficacité thérapeutique clinique et histologique est nécessaire pour standardiser la prise en charge des patients entre les centres et pour améliorer la comparabilité des études.

L'évaluation histologique nécessite des EOGD répétées, ce qui est souvent difficile en pratique clinique, d'autant plus chez l'enfant. Dans notre étude, nous avons été agréablement surpris par le taux de réalisation du contrôle histologique pour le suivi de l'OE. Ce taux est plus élevé que dans la plupart des études rétrospectives [4, 45]. Cela montre une bonne connaissance et une bonne adhérence des praticiens aux recommandations internationales.

Une étude évaluant les pratiques des gastro-entérologues dans l'OE aux États-Unis relate un taux de réalisation d'EOGD moyen de 46% (72% en hospitalier et 27% en libéral) chez les médecins ayant répondu à l'étude. En cas de disparition des symptômes cliniques, 46% des médecins pensaient que l'EOGD n'était pas nécessaire pour affirmer la rémission [46]. Le taux d'EOGD de suivi rapporté dans notre étude (63,7%) concerne une population suivie uniquement en centre hospitalo-universitaire. Elle est donc proche du taux rapporté par les médecins hospitaliers dans l'étude américaine.

Le contrôle histologique est invasif puisqu'il nécessite une EOGD qui est toujours réalisée sous anesthésie générale chez l'enfant. Ainsi, il est parfois compliqué pour les praticiens et les parents de répéter cet examen, et il est tentant de se fier uniquement à l'amélioration des symptômes. Cependant, les études montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre la symptomatologie et l'importance de l'infiltrat éosinophilique de la muqueuse œsophagienne [12].

Ainsi, trouver des techniques non invasives pour le suivi de l'OE serait une grande avancée pour améliorer la qualité de vie des patients et le suivi des recommandations. Les recherches actuelles n'ont pour l'instant pas permis de trouver d'alternative fiable au contrôle histologique. Elles portent sur l'impédancemétrie de la muqueuse œsophagienne, la recherche de marqueurs biologiques et l'utilisation de capsule-vidéo.

Concernant l'utilisation des traitements dans notre cohorte, les IPP avaient largement été utilisés en première ligne. Cela est probablement lié au fait qu'à la date du début du recrutement, un échec d'un traitement par IPP était nécessaire pour affirmer le diagnostic d'OE. Depuis les dernières recommandations publiées en 2017 [3], les IPP font partie intégrante du traitement de l'OE au même titre que le régime d'éviction et les corticoïdes topiques. Nous n'avons malheureusement pas pu comparer le choix du traitement de première ligne en fonction de l'année de diagnostic devant le faible effectif de notre cohorte.

Le deuxième traitement le plus utilisé était les corticoïdes topiques, avec une utilisation plus importante du Budésonide par rapport à la Fluticasone propionate. En revanche, le choix d'un régime d'éviction était plus rare, il n'avait jamais été utilisé en monothérapie en première ligne. En pratique, un régime d'éviction est souvent difficile à mettre en place. Le régime « step-up 2-4-6 » n'existait pas aux dates de recrutement, et le régime empirique

éliminait donc 6 aliments fréquemment consommés chez les enfants (lait de vache, blé...). L'anamnèse et les tests allergologiques mettent difficilement en évidence un aliment causal dans l'OE, rendant un régime d'éviction basée sur les tests allergologiques compliqué à initier. Les régimes ont un fort retentissement chez les enfants et leur famille : diminution de la qualité de vie, nécessité de prévoir les adaptations à l'école (mise en place de programme d'accueil individualisé (PAI), paniers repas à la cantine scolaire...), risque de carences nutritionnelles. Actuellement, le choix du traitement est laissé au praticien en concertation avec les parents, permettant probablement d'expliquer le recours à des traitements pouvant paraître moins contraignants.

Les résultats de cette étude et ceux de la littérature ne permettent pas encore de préciser les recommandations et de guider le médecin dans le choix du traitement. Mais les récentes et nombreuses avancées sur la compréhension de cette maladie et l'intérêt croissant qui y est porté permettent d'espérer une amélioration de la prise en charge des patients ayant une OE dans les années futures. Dans l'attente de nouvelles recommandations, une prise en charge conjointe entre gastro-entérologue et allergologue avec la réalisation systématique d'investigations allergologiques apparaît nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia: A distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 1993; 38: 109–116.
- [2] 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. *Digestive and Liver Disease* 2019; 51: 55–62.
- [3] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, 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: 335–358.
- [4] Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 1.
- [5] Roman S, Savarino E, Savarino V, et al. Eosinophilic oesophagitis: From pathophysiology to treatment. *Digestive and Liver Disease* 2013; 45: 871–878.
- [6] D’Alessandro A, Esposito D, Pesce M, et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 150–158.
- [7] Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications. *Expert Review of Clinical Immunology* 2019; 15: 83–95.
- [8] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022–1033.
- [9] Lemale J. Les œsophagites à éosinophiles. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2018; 31: 154–159.
- [10] Warners MJ, Oude Nijhuis R, de Wijkerslooth LRH, et al. The Natural Course of Eosinophilic Esophagitis and Long-Term Consequences of Undiagnosed Disease in a Large Cohort: *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113: 836–844.
- [11] Eke R, Li T, White A, et al. Systematic review of histological remission criteria in eosinophilic esophagitis: Histologic remission criteria. *JGH Open* 2018; 2: 158–165.
- [12] Chang JW, Yeow RY, Waljee AK, et al. Systematic review and meta-regressions: management of eosinophilic esophagitis requires histologic assessment. *Dis Esophagus* 2018; 31: 1–9.

- [13] Muñoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177: 649–663.
- [14] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–1648.
- [15] Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141: 1365–1372.
- [16] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130: 461–467.
- [17] Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 74–86.
- [18] Fable JM, Fernandez M, Goodine S, et al. Retrospective Comparison of Fluticasone Propionate and Oral Viscous Budesonide in Children With Eosinophilic Esophagitis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66: 26–32.
- [19] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58: 107–118.
- [20] Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22.
- [21] Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 1.
- [22] Ko E, Chehade M. Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018; 55: 205–216.
- [23] Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 592–603.
- [24] Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017; 46: 96–105.

- [25] Rancé F, Abbal M, Didier A. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002; 42: 378–401.
- [26] Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *PEDIATRICS* 2001; 108: e33.
- [27] He YT, Christos PJ, Reisacher WR. Airborne and food sensitization patterns in children and adults with eosinophilic esophagitis: Allergen sensitivity for EoE. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2018; 8: 571–576.
- [28] Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018; 6: 1528–1533.
- [29] Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 624–629.
- [30] Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, et al. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019; 122: 296–301.
- [31] Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2015; 115: 224–228.
- [32] Rayapudi M, Mavi P, Zhu X, et al. Indoor insect allergens are potent inducers of experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Journal of Leukocyte Biology* 2010; 88: 337–346.
- [33] Armentia A, Martín-Armentia S, Álvarez-Nogal R, et al. Germination of pollen grains in the oesophagus of individuals with eosinophilic oesophagitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2019; 49: 471–473.
- [34] Eckmann JD, Ravi K, Katzka DA, et al. Efficacy of Atopy Patch Testing in Directed Dietary Therapy of Eosinophilic Esophagitis: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences* 2018; 63: 694–702.
- [35] Pesek RD, Rettiganti M, O'Brien E, et al. Effects of allergen sensitization on response to therapy in children with eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2017; 119: 177–183.
- [36] Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 568–575.

- [37] Eluri S, Selitsky SR, Perjar I, et al. Clinical and Molecular Factors Associated With Histologic Response to Topical Steroid Treatment in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17: 1081–1088.
- [38] Shoda T, Wen T, Aceves SS, et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3: 477–488.
- [39] Ferguson AE, Mukkada VA, Fulkerson PC. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Endotypes: Are We Closer to Predicting Treatment Response? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018; 55: 43–55.
- [40] Atkins D, Furuta GT, Liacouras CA, et al. Eosinophilic Oesophagitis phenotypes: Ready for primetime? *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 312–319.
- [41] Chauveau A, Dalphin M-L, Mauny F, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy* 2017; 72: 1365–1373.
- [42] Armentia A, Martín-Armentia S, Martín-Armentia B, et al. Is eosinophilic esophagitis an equivalent of pollen allergic asthma? Analysis of biopsies and therapy guided by component resolved diagnosis. *Allergologia et Immunopathologia* 2018; 46: 181–189.
- [43] Spergel JM, Elci OU, Muir AB, et al. Efficacy of Epicutaneous Immunotherapy in Children with Milk-Induced Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- [44] Leung J, Mehrzad R, Hundal NV, et al. Longitudinal Perspective on Managing Refractory Eosinophilic Esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2015; 3: 951–956.
- [45] Vigier C, Henno S, Willot S, et al. L'œsophagite à éosinophiles chez l'enfant : évaluation des pratiques. *Archives de Pédiatrie* 2017; 24: 327–335.
- [46] Chang JW, Saini SD, Mellinger JL, et al. Management of eosinophilic esophagitis is often discordant with guidelines and not patient-centered: results of a survey of gastroenterologists. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2019; 32: 1–6.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La plupart des enfants ayant une œsophagite à éosinophiles (OE) sont atopiques, mais l'impact de la présence d'une atopie sur la rémission et l'évolution de la maladie n'est pas connu. L'objectif de notre étude est 1) de décrire les investigations allergologiques et les traitements dans une cohorte d'enfants ayant une OE et 2) de comparer la réponse thérapeutique et la pertinence du bilan allergologique selon la présence d'une atopie.

Matériel et méthodes : Tous les enfants ayant eu un diagnostic d'OE entre janvier 2013 et juin 2018 dans l'un des 5 centres hospitaliers universitaires de l'inter région Nord-Est ont été inclus et divisés en 2 groupes selon la présence d'un antécédent atopique personnel. La rémission histologique était définie par un infiltrat éosinophilique inférieur à 15 polynucléaires éosinophiles par grand champ dans l'œsophage.

Résultats : Parmi les 49 enfants inclus, 38 (77,6%) étaient atopiques. Quarante-cinq enfants (91,8%) ont eu des investigations allergologiques, le taux de sensibilisation était similaire entre les groupes. Le traitement le plus utilisé en première ligne était les inhibiteurs de la pompe à protons (63.3%), suivis par les corticoïdes topiques (18.4%). Il n'y avait pas de différence de traitement entre les groupes. Les enfants atopiques avaient une tendance non significative à avoir un meilleur taux de rémission histologique (54,1% contre 0%, $p=0,24$) et un meilleur taux de réponse globale (54,1% contre 33,3% , $p=0,18$) après un traitement par corticoïdes topiques.

Conclusion : La réalisation d'investigations allergologiques semble pertinente chez les enfants ayant une OE, quelque-soit leur statut atopique. La présence d'une atopie semble associée à un meilleur taux de rémission après un traitement par corticoïdes topiques. D'autres études de plus grande ampleur sont nécessaires pour le confirmer.

TITRE ANGLAIS : Management of eosinophilic esophagitis in children according to atopy: a retrospective cohort in North East of France.

MOTS CLES : Œsophagite à éosinophiles, atopie, enfant, rémission, sensibilisation

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2019

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
9 avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
