



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021-2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
de docteur en MÉDECINE

**Efficacité de la corticothérapie en cures courtes dans les gastro-entérites  
à éosinophiles de l'adulte avec hyperéosinophilie sanguine**

Présentée et soutenue publiquement le 14/06/2022 à 18h00  
Au Pôle Formation  
**Par Vincent KOETHER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric HACHULLA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX**

**Monsieur le Docteur Louis TERRIOU**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE**

---

## Avertissement

**« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »**

**Nous ne déclarons aucun lien d'intérêt**



## Table des matières

<b>I. Introduction</b> .....	6
A. La gastro-entérite à éosinophiles .....	7
1. Epidémiologie .....	7
2. Physiopathologie .....	8
3. Clinique .....	9
4. Paraclinique.....	10
5. Diagnostic.....	11
6. Classification .....	14
7. Profil évolutif.....	15
8. Traitement .....	16
B. Objectif du travail de thèse.....	18
<b>II. Matériels et méthodes</b> .....	19
A. Population étudiée .....	19
B. Paramètres étudiés .....	19
C. Cure courte en corticoïdes et suivi .....	20
<b>III. Résultats</b> .....	21
A. Paramètres généraux de la population.....	21
B. Patients avec gastro-entérite à éosinophiles de profil récurrent (n=27) .....	21
C. Population de gastro-entérite à éosinophiles ayant bénéficié d'une cure courte (n = 17).....	23
D. Concernant la corticothérapie en cure courte .....	26
<b>IV. Discussion</b> .....	27
<b>V. Conclusion</b> .....	33
<b>Annexe : article</b> .....	34

## I. Introduction

L'éosinophilie, définie par une élévation de la numération des éosinophiles supérieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup>, et l'hyperéosinophilie, définie par une élévation de la numération des éosinophiles au-delà de 1500 éléments/mm<sup>3</sup>, sont des situations fréquemment rencontrées en médecine interne. Elles constituent un défi diagnostique et nécessitent la réalisation d'explorations pouvant mettre en évidence de nombreuses étiologies. Au-delà des causes allergiques, médicamenteuses et parasitaires restant les plus courantes, de nombreuses entités ont été découvertes depuis plus d'un siècle. En effet, l'amélioration des connaissances médicales et des performances des explorations secondaires ont permis la classification de nombreuses maladies à éosinophiles avec atteinte isolée d'organe, ou systémiques. Parmi les atteintes d'organe isolées décrites existe la gastroentérite à éosinophiles, aussi appelée quelques fois entérite à éosinophiles (1). Elle fait partie du groupe des pathologies éosinophiliques du tractus gastro-intestinal [EGID : Eosinophilic Gastro-intestinal Disorders] au même titre que l'œsophagite à éosinophiles. Ce groupe de pathologies est défini par la présence d'une infiltration éosinophilique du tractus digestif en dehors de toute cause d'éosinophilie secondaire notamment parasitaire ou médicamenteuse (2). Les mécanismes physiopathologiques précis impliqués dans la genèse de ces diverses maladies à éosinophiles restent imparfaitement connus. Les manifestations cliniques variées, aspécifiques ainsi que la mauvaise connaissance de cette pathologie rare peuvent entraîner une errance diagnostique et la réalisation de multiples examens complémentaires avec un retard diagnostique pouvant être de quelques mois à quelques années (3). En dépit d'une meilleure connaissance de cette entité notamment de ses manifestations cliniques, de son profil évolutif ou encore de sa prise en charge, il reste plusieurs interrogations concernant les options thérapeutiques et le devenir de ces patients sur le long terme.

## **A. La gastro-entérite à éosinophiles**

La première description de la gastroentérite à éosinophiles remonte à Kaisjer qui, en 1937, décrivait un tableau clinique digestif associant une éosinophilie variable ainsi qu'une infiltration éosinophilique de la paroi intestinale et gastrique sur les analyses histologiques chez plusieurs patients. L'ensemble de ces éléments n'entrant pas dans un autre cadre syndromique constituait la 1<sup>ère</sup> description de gastro-entérite à éosinophiles (4). Des précisions concernant les différentes manifestations cliniques ont été apportées par de nombreuses revues et cas similaires dans la littérature depuis plusieurs décennies (1,5,6). Ceux-ci restent aspécifiques et comprennent une variété importante de signes fonctionnels pouvant concerner les différentes portions du tube digestif ou le système hépato-biliaire ou le péritoine.

### **1. Epidémiologie**

Les données épidémiologiques restent variables selon les études mais la prévalence de la gastro-entérite à éosinophiles, estimée dans plusieurs études, est comprise entre 1,5 et 6,4 cas pour 100 000 habitants (7). Une incidence variable selon la localisation géographique a été rapportée avec des taux allant de 3,3 à 8,4 / 100 000 habitants (8) avec un gradient nord/sud mais également une prédominance dans les zones urbaines comparativement aux zones rurales avec une incidence de 7,2 patients pour 100 000 habitants contre 5,2 patients pour 100 000 habitants respectivement (9). Des données contradictoires sur le sexe ratio sont retrouvées dans la littérature avec une prédominance masculine ou féminine selon les études (5,10). Il semble exister une prédominance chez les patients caucasiens pouvant aller jusqu'à 77,5% des cas (8). Le diagnostic est le plus souvent réalisé à l'âge adulte (83,5% des cas) (8). Certains éléments épidémiologiques supplémentaires sont décrits dans certaines études comme un début plus fréquent entre 30 et 50 ans, un sur-risque chez les patients en surpoids ou de classe socio-économique plus élevée (8). La meilleure connaissance de cette entité ainsi que l'augmentation du nombre de cas décrits ouvrent des

opportunités concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu.

## **2. Physiopathologie**

L'éosinophile est une cellule leucocytaire dérivant des précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse se différenciant et mûrissant sous l'effet de diverses cytokines comme le GM-CSF, l'IL3 et l'IL5. Les éosinophiles peuvent résider dans de nombreux tissus de façon physiologique notamment dans le tractus digestif. Leur migration tissulaire est en lien avec l'éotaxine 1, une chimiokine des éosinophiles produites au sein des tissus et permettant la domiciliation secondaire des éosinophiles. En situation physiologique, les éosinophiles digestifs restent au sein de la lamina propria et servent à la défense immunitaire antiparasitaire de façon homéostatique. Les éosinophiles peuvent être stimulés par de nombreux signaux spécifiques ou non. Leur activation au sein du tractus digestif amène à la libération de leur contenu granulo-cytaire principalement composé de la MBP (protéine basique majeure) et l'ECP (protéine éosinophilique cationique) et induire des dommages tissulaires en lien avec des manifestations cliniques retrouvées dans les maladies à éosinophiles. De nombreux mécanismes sont mis en jeu et contribuent aux effets des éosinophiles activés sur la muqueuse intestinale notamment la sécrétion d'IgE et de cytokines produites par les éosinophiles comme l'IL4, l'IL5, l'IL 13 et RANTES qui participent à l'entretien d'une réponse inflammatoire locale.

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la gastro-entérite à éosinophile restent imparfaitement compris. L'hypothèse d'une atopie et d'une allergie alimentaire est depuis longtemps évoquée et mise en cause dans la physiopathologie (2,11). Cette hypothèse est sous-tendue par la présence fréquente d'un antécédent allergique ou d'une histoire familiale atopique chez les patients pouvant atteindre 40% (12). Même si le lien entre gastro-entérite à éosinophile et la présence d'allergie alimentaire n'a pas été prouvé comme élément causal dans la gastro-entérite ou l'entérite à éosinophiles quelques cas rapportés dans la littérature rapportent une amélioration significative avec un régime



d'éviction notamment chez l'enfant (13,14). Ainsi, chez plusieurs patients présentant un terrain atopique avec gastro-entérite à éosinophiles une population lymphocytaire Th2 spécifique d'allergène alimentaire exprimant l'IL-5 a été mise en évidence suggérant l'activation des éosinophiles par l'exposition alimentaire et favorisant l'éosinophilie tissulaire (15). D'un autre côté la famille des éotaxine et la réponse Th-2 lymphocytaire paraissent également impliqués dans cette entité. Une étude réalisée en 2014 décrivait une dysrégulation positive des cytokines IL4, IL5 et IL13 ainsi que de l'éotaxine 3. La présence d'un profil transcriptomique distinct de celui de l'œsophagite à éosinophile était par ailleurs décrite soutenant la distinction nécessaire entre cette entité et les autres EGID (16).

L'éotaxine 3 est un pilier de l'éosinophilie observée dans l'œsophagite à éosinophiles alors que l'éotaxine 1 semble jouer un rôle plus important dans le cadre des autres troubles gastro-intestinaux éosinophiliques(17). Une équipe étudiant un modèle murin de gastro-entérite à éosinophiles induite par allergie alimentaire a mis en évidence que l'inhibition de CCR3, un récepteur spécifique de l'éotaxine permettant le recrutement des leucocytes puis l'initiation de l'inflammation, permet de réduire l'infiltration leucocytaire en éosinophiles digestif. Cette étude mettait également en évidence une diminution de la prolifération épithéliale digestive et une diminution des manifestations cliniques chez la souris(18).

### **3. Clinique**

Comme noté ci-dessus, les atteintes exclusives de l'œsophage sont distinguées des autres maladies éosinophiliques du tube digestif par des mécanismes physiopathologiques autres mais également une évolution et des manifestations différentes (19). D'un point de vue nosologique, certains auteurs distinguent, au sein des autres EGID, des maladies distinctes selon la plainte fonctionnelle du patient et la localisation de l'infiltrat éosinophilique comme la colite à éosinophiles, l'entérite à éosinophile et la gastrite à éosinophiles. Selon la localisation de l'atteinte digestive et la profondeur, les manifestations cliniques associées sont variables. La douleur abdominale reste dans la majorité des séries et des cohortes rétrospectives le signe fonctionnel le plus souvent mis en évidence peu importe la

localisation avec une fréquence pouvant atteindre 88%. Les autres signes fonctionnels digestifs décrits tels que la diarrhée, les nausées et vomissements, les ballonnements et l'ascite étaient respectivement retrouvés dans 58%, 46%, 35% et 21 % dans une série française de 42 cas de gastro-entérite à éosinophiles incluant des colites et des gastrites à éosinophiles (5). D'autres séries retrouvent des résultats similaires sur des effectifs allant de 42 à 144 patients avec une répartition similaire des symptômes (prédominance de douleurs abdominales et de diarrhées)(20–22). Certaines manifestations sont exclusives à l'enfant et l'adolescent tels que le retard de croissance, de puberté ou encore chez la jeune fille une aménorrhée. D'autres situations plus rares comme une occlusion des voies biliaires en lien avec une entérite à éosinophiles, une occlusion intestinale avec chirurgie, des perforations intestinales, des ulcères duodénaux ou encore des pancréatites sont décrits (12,23–25).

#### **4. Paraclinique**

Les examens paracliniques mettent fréquemment en évidence une éosinophilie sanguine non nécessaire au diagnostic mais présente dans plus de la moitié des cas et pouvant atteindre dans certaines séries 74% des cas avec des valeurs pouvant correspondre à une hyperéosinophilie voire à une hyperéosinophilie massive (nombre d'éosinophiles/mm<sup>3</sup> supérieure à 5000 éléments) (5). Une hyperéosinophilie importante est volontiers associée aux formes sévères de gastro-entérite à éosinophiles. Pour certains, l'éosinophilie n'est pas à considérer comme un marqueur d'activité de la maladie ou de réponse au traitement (14).

D'autres examens paracliniques comme les tests cutanés allergologiques ou alors les taux d'IgE sériques peuvent être occasionnellement anormaux dans les gastro-entérites à éosinophiles sans pour autant expliquer la maladie. Quelques études rapportent une augmentation des taux de protéines cationiques éosinophiliques dans le sérum et les selles comparativement aux M.I.C.I. (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) (26).

Les explorations endoscopiques doivent être réalisées pour documenter autant que possible l'atteinte tissulaire. Macroscopiquement, les anomalies mises en évidence sont aspécifiques et peuvent comporter une zone érythémateuse, une érosion digestive ou duodénale, une

ulcération voire une perforation (13). Des lésions nodulaires et des polypes ont également été décrits. Des atteintes extensives sont rarement retrouvées (27). Ces lésions sont fréquemment retrouvées dans les formes muqueuses mais peuvent manquer dans les formes avec atteinte plus profonde comme celle de la séreuse ou de la musculuse (28,29). Dans ces cas, les explorations morphologiques comme la tomodensitométrie ou l'I.R.M. (Imagerie par Résonance Magnétique) peuvent mettre en évidence un épaississement pariétal, une lymphadénite digestive, des érosions, une ascite, un épaississement de l'épiploon ou d'autres éléments aspécifiques.

## **5. Diagnostic**

Devant ces manifestations aspécifiques, le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles ne peut pas être retenu exclusivement sur des critères cliniques. A l'heure actuelle, le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles repose sur la réalisation de biopsies tissulaires étagées au sein du tube digestif pouvant concerner différentes zones de l'œsophage à l'anus et mettant en évidence un infiltrat tissulaire éosinophilique significatif ou alors d'une ascite éosinophilique. Les éosinophiles sont habituellement présents dans le tube digestif, exception faite de l'œsophage, au sein de la lamina propria en situation d'homéostasie, et en nombre variable selon la zone concernée. Il est noté une augmentation du nombre d'éosinophiles de l'estomac jusqu'au caecum puis une décroissance du colon droit jusqu'au rectum en situation physiologique (30). Cette variation de la concentration en éosinophiles physiologique au sein du tractus digestif doit être prise en compte pour le diagnostic d'EGID.

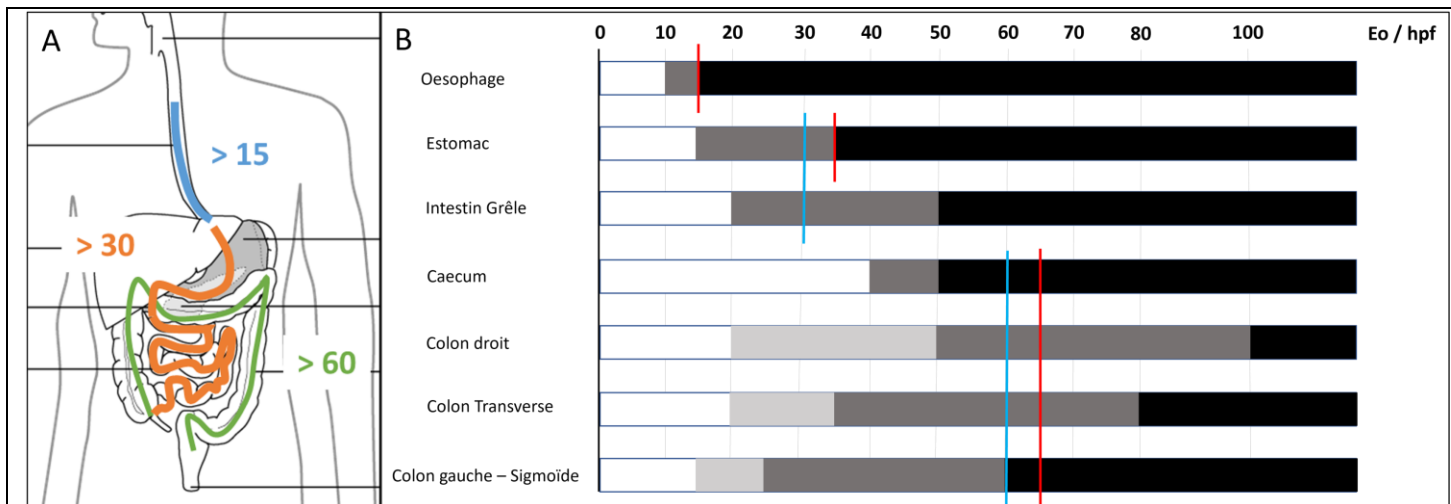


Figure n°1 (A) : Représentation graphique du taux d'éosinophiles considéré comme pathologique selon la portion du tube digestif atteinte adapté de Lefevre G. (B) : Seuil d'éosinophiles par champ au grossissement 40 considéré comme pathologique selon la localisation au sein du tube digestif avec des seuils différents selon les recommandations. La limite rouge correspond au seuil établi par le CEGIR (Consortium of Eosinophilic Gastro-intestinal Disease Researchers) tandis que la limite bleue est celle retenue par le NIH. Adapté de Matsushita et al. Am J Surg pathol 2015 ; Kuang et al. JACI in pract 2020; Turner KO, et al. Am J Surg Pathol. 2017 ; Walker et al. Lancet Gastro Hepatol 2018 ; Lowichik et al. Mod Pathol 1996 (19,30–32).

Le seuil habituellement retenu comme infiltrat éosinophilique significatif et étant considéré comme pathologique est celui de 20 éosinophiles par champ vu au grossissement 400. A l'heure actuelle, certaines précisions concernant les seuils diagnostics ont été proposés, variant selon la localisation avec des concentrations en éosinophiles variant de 30 éosinophiles par champ au grossissement 400 au niveau de l'estomac à plus de 100 éosinophiles par champ au grossissement 400 au niveau colique droit (33). Ces nouveaux critères prennent en compte la variation physiologique des éosinophiles au sein du tractus digestif. La figure 1 résume les différentes valeurs seuils selon les portions du tube digestif considérées. Cet excès d'éosinophile tissulaire est alors suffisant pour porter le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles en présence de signes cliniques compatibles et lorsque les causes secondaires sont exclues. Une atteinte des cryptes intestinales, des éosinophiles activés ou des dépôts de la MBP (Major Basic Protein) de l'éosinophile sont des arguments indirects complémentaires fréquemment décrits (33). D'autres modifications décrites telles qu'une atrophie vilieuse, une hyperplasie des cryptes ou encore des arguments pour une

inflammation épithéliale peuvent être mises en évidence.

L'infiltration tissulaire peut concerner différentes localisations au sein du tractus digestif mais également être plus ou moins profonde. Certaines formes ne concernent qu'une seule zone histologique parmi la muqueuse, la musculuse ou encore la séreuse. D'autres peuvent atteindre plusieurs ou l'ensemble de ces zones histologiques. L'analyse du liquide péritonéal, lorsqu'il existe de l'ascite, peut révéler la présence d'éosinophiles ce qui constitue un argument fort en faveur d'une atteinte séreuse d'une gastro-entérite à éosinophiles toujours en l'absence de cause secondaire. Une atteinte pancréatique avec infiltrat éosinophilique peut également constituer un critère diagnostique selon certains (25,34).

L'exclusion des diagnostics différentiels comme une hyperéosinophilie clonale ou réactionnelle à une parasitose ou une prise médicamenteuse est indispensable. Ainsi la réalisation de certains examens est nécessaire et la mise en place d'un traitement d'épreuve par traitement antiparasitaire est fréquemment discutée même en l'absence de parasitose mise en évidence au vu du risque de rater le diagnostic (35). Les autres diagnostics différentiels pouvant mener à une infiltration éosinophilique de la muqueuse sont extrêmement nombreux incluant notamment les causes tumorales, les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, les syndromes hyperéosinophiliques, *etc* (36). Il n'existe, à ce jour, pas de consensus international concernant les explorations complémentaires à réaliser en première intention pour éliminer ces diagnostics différentiels et retenir le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles. Il semble cependant raisonnable de réaliser un bilan assez large avant de retenir définitivement le diagnostic. Ce bilan pourrait inclure, en sus du bilan réalisé au diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles, le dosage de certains biomarqueurs comme les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) que l'on retrouve dans la rectocolite hémorragique, les Anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) que l'on retrouve dans la maladie de Crohn, les anticorps anti-transglutaminase identifiés dans la maladie coeliaque, les sérologies parasitaires et des examens parasitologiques des selles adaptés à l'anamnèse du patient

(6).

Cependant il est important de souligner que le diagnostic de gastro-entérite à éosinophile est complexe et le délai diagnostique peut aller jusqu'à plusieurs années dans certains cas (3,37). Il est également possible que cette entité soit sous diagnostiquée dans certaines régions due à ses manifestations aspécifiques, la résolution spontanée des symptômes et la méconnaissance de cette entité.

## **6. Classification**

Certains auteurs ont mis au point une classification de ces atteintes tissulaires éosinophiliques selon l'atteinte anatomoclinique et notamment la profondeur de l'atteinte. Une corrélation entre l'atteinte tissulaire et le phénotype clinique de la pathologie présentée par le patient est en effet fréquemment retrouvée. Selon l'atteinte présentée, les patients ont en effet des manifestations cliniques d'expression différentes mais également des délais diagnostics différents et un profil évolutif différent (34). La classification de Klein, décrite en 1970 est la plus souvent utilisée pour catégoriser les patients et sépare les patients en 3 principaux groupes. Elle différencie les patients présentant :

- Atteinte muqueuse éosinophilique avec un infiltrat concernant la muqueuse et la présence d'anomalie muqueuse endoscopique.
- Atteinte musculuse avec un infiltrat éosinophilique plus profond et la présence d'épaississement pariétal à l'imagerie. Ces formes peuvent se compliquer d'une occlusion digestive partielle ou complète
- Atteinte de la sous-séreuse avec présence d'une ascite à prédominance éosinophilique.

Un 4<sup>ème</sup> groupe correspondant aux patients présentant une atteinte pancréatique prédominante associée à une atteinte intestinale et induisant un ictère et une occlusion des voies biliaires comme manifestations cliniques principales a été décrit plus tardivement. Enfin des atteintes vascularitiques ont également été rapportées par le Centre de référence français des Syndromes hyperéosinophiliques (38).

Une cohorte rétrospective de 2011 sur 43 patients retrouvait 44% d'atteinte muqueuse prédominante, 39% d'atteinte de la sous séreuse et 12% d'atteinte de la musculuse (5).

## 7. Profil évolutif

Chez ces patients, différentes formes évolutives ont été décrites (5). Certains patients présentent un tableau d'une seule poussée (« poussée unique » ou « single flare ») avec des manifestations cliniques d'une durée de moins de 6 mois et sans rechute même à distance, d'autres de multiples poussées entrecoupées d'une période de rémission sans manifestation digestive ou éosinophilie (formes récurrentes ou « recurrent flare ») et un dernier groupe présente une évolution continue avec une symptomatologie digestive persistante pendant plus de 6 mois sans rémission (profil évolutif chronique). Le délai séparant deux poussées est extrêmement variable et peut atteindre plusieurs années. Ces différents profils sont représentés dans la figure 2.

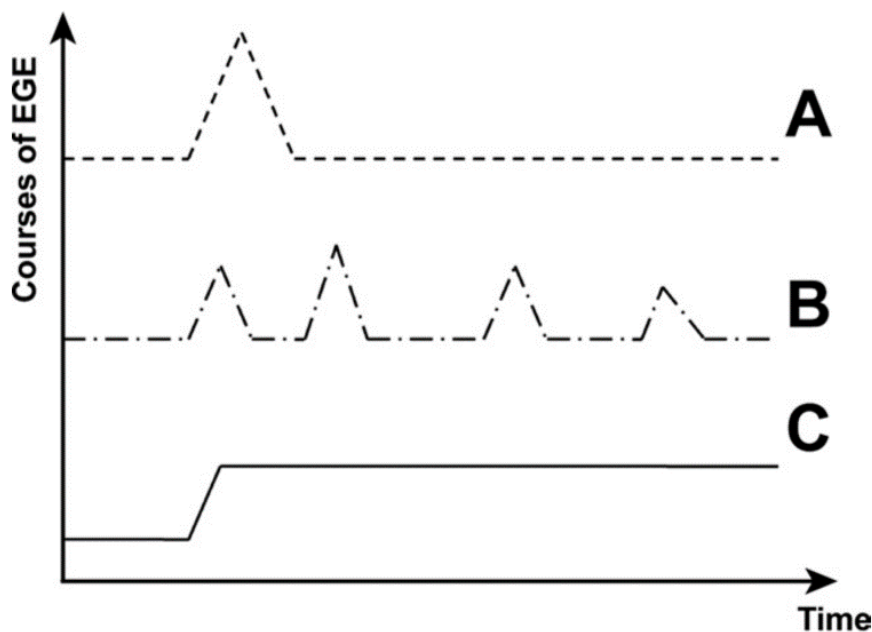


Figure 2. Représentation graphique des différents profils évolutifs de gastro-entérites à éosinophiles décrits par Pineton de Chambrun en 2011

Certains auteurs décrivent pour une partie des patients des facteurs déclenchants alimentaires. Cependant l'éviction de ces aliments ne permet pas toujours l'arrêt de la symptomatologie ou l'absence de récurrence mettant cette notion en doute. Le taux de

rechute peut aller de 33 à 60% selon les études et différents sous-groupes de patients (5). Une étude française a mis en évidence un lien entre le type d'atteinte et le risque de rechute. Dans cette étude, la présence d'une atteinte séreuse était associée à un faible de risque de chronicité (50% des patients avec ce type d'atteinte) tandis qu'une atteinte muqueuse était plus fortement associée à un risque de chronicité (80%) (5) . La présence d'une éosinophilie concomitante des poussées est considérée par certains auteurs comme corrélée à l'activité de la maladie (14)

## **8. Traitement**

Dans environ 40% des cas, une rémission spontanée est observée et aucun traitement n'est nécessaire (5). L'éviction d'allergènes lorsqu'il existe une allergie alimentaire n'a pas fait preuve de son efficacité sur la symptomatologie en lien avec la gastro-entérite à éosinophiles comme expliqué précédemment. L'arsenal thérapeutique est actuellement encore restreint et inclut principalement la corticothérapie dont les doses varient selon les praticiens et les pays. Elles peuvent atteindre 1mg/kg/jour d'équivalent prednisone pour des durées de quelques jours à plusieurs mois. La corticosensibilité est la règle chez ces patients pouvant aller de 60 % et jusqu'à 95% des patients (39–41). Dans certaines cohortes rétrospectives l'utilisation concerne jusqu'à 74% des patients. En dépit d'une efficacité importante, la corticothérapie a plusieurs limites avec un risque élevé d'effets indésirables surtout en cas d'utilisation prolongée. Certains patients ont bénéficié de cromoglycate de sodium ou d'antihistaminiques avec une efficacité variable(36,42). D'autres traitements sont plus récemment testés comme les anticorps anti-Siglec-8, l'omalizumab (33) ou le mépolizumab (43).



Table 1. Résumé des différentes thérapeutiques proposées dans les différentes formes de gastro-entérites à éosinophiles adapté de Pineton de Chambrun 2018 (6)

<b>Molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Indication thérapeutique</b>
Régimes d'éviction	Eviction allergénique supposée	1 <sup>ère</sup> ligne en cas d'allergie
Prednisone	Corticothérapie systémique	1 <sup>ère</sup> ligne pour induction de la rémission puis en fond pour maintien si corticodépendance
Budesonide	Corticothérapie topique	1 <sup>ère</sup> ligne pour induction de la rémission puis en fond pour maintien si corticodépendance
Montelukast	Inhibiteurs des leucotriènes	1 <sup>ère</sup> ligne ou épargne cortisonique
Cromoglycate de sodium	Stabilisateur mastocytaire	1 <sup>ère</sup> ligne ou épargne cortisonique
Ketotifen	Anti-histaminiques (2 <sup>ème</sup> génération)	1 <sup>ère</sup> ligne ou épargne cortisonique
Azathioprine	Immunomodulateur	Epargne cortisonique
Mepolizumab	Anticorps monoclonal anti-IL-5	Maladie réfractaire
Omalizumab	Anticorps monoclonal anti-IgE	Maladie réfractaire
Infliximab/Adalimumab	Anticorps anti-TNF-A	Maladie réfractaire

## **B. Objectif du travail de thèse**

### *Problématique actuelle*

A l'heure actuelle, l'évolution des formes de gastro-entérites à éosinophiles est insuffisamment connue. Il est impossible de prédire le profil évolutif d'un patient ni de prévoir le délai dans lequel il va rechuter. Seul quelques arguments paracliniques semblent associés à un sur-risque de rechute comme une hyperéosinophilie au diagnostic. De plus il n'existe pas de consensus thérapeutique et la prise en charge inclut le plus souvent une corticothérapie dont la posologie et la durée sont difficiles à choisir pour le clinicien.

Lors du diagnostic, la distinction entre un profil évolutif dit « poussée unique » et celui d'une forme récurrente ou évolutive (profil évolutif chronique) est impossible. L'utilisation d'une corticothérapie permet le plus souvent une évolution favorable de la symptomatologie. Cependant la mise en place de cette corticothérapie et sa répétition dans le cadre des formes récurrentes peut être responsable d'effets indésirables. Il est donc important de limiter la dose et la durée de la corticothérapie. Les corticothérapies en cure courte sont une des modalités de corticothérapie pouvant être proposées dans le cadre de la gastro-entérite à éosinophiles.

L'objectif de cette thèse est de décrire l'efficacité de la corticothérapie en cure courte dans la gastro-entérite à éosinophiles de forme récurrente et de décrire le taux de rechute clinique des patients lors du suivi ainsi que le nombre de patients nécessitant une corticothérapie de longue durée.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Population étudiée**

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique dont la population est recrutée à partir de la cohorte COHESion qui est une cohorte nationale représentant l'ensemble des patients présentant un syndrome éosinophilique ou un syndrome hyperéosinophilique et dont le but est de décrire la fréquence des différentes atteintes cliniques des syndromes hyperéosinophiliques. Les critères d'inclusion étaient :

- Age > 18 ans
- Gastro-entérite à éosinophiles
- Au moins une poussée de la maladie avec données disponibles.

### **B. Paramètres étudiés**

Les paramètres étudiés étaient obtenus à partir du dossier informatisé des patients. Les caractéristiques démographiques et les antécédents collectés étaient l'âge au diagnostic, le sexe, les antécédents d'atopie, de polypose nasale, d'allergies alimentaires, d'asthme, de Reflux Gastro-œsophagien (RGO), les antécédents cardiovasculaires, les antécédents pulmonaires, les antécédents néphrologiques, les antécédents neurologiques, les antécédents oncologiques, les antécédents hématologiques et dermatologiques.

Concernant la maladie, les paramètres retenus étaient le délai diagnostic (en mois), le taux d'éosinophiles maximum en élément/mm<sup>3</sup>, le taux d'éosinophiles au diagnostic en élément/mm<sup>3</sup>, la présence d'une atteinte muqueuse musculuse et/ou séreuse, la présence d'une atteinte hépatopancréatique. La présence d'une atteinte muqueuse était définie par la présence d'anomalie visualisée en endoscopie ou d'un infiltrat muqueux observé en histologie. La présence d'une atteinte musculuse était définie par la présence d'un épaissement pariétal en imagerie. L'atteinte séreuse était définie par une ascite éosinophilique ou un épanchement péritonéal à l'imagerie.

Concernant les manifestations cliniques, les paramètres retenus comprenaient la présence d'une dysphagie, d'un pyrosis, d'un blocage alimentaire, d'épigastralgies, d'ictère,

de douleurs abdominales, de diarrhées, d'émissions glairo-sanglante, de rectorragie, de méléna, d'hématémèse, d'une hépato-splénomégalie, d'une ascite, d'un angioœdème, de nausées ou de vomissements.

Concernant les éléments endoscopiques retenus, on notait la présence d'une hernie hiatale, d'un ulcère gastro-duodéal, d'une œsophagite, d'un endo-brachy-œsophage, d'un estomac pastèque ou d'une gastrite à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale. La présence d'anomalie à l'iléo-coloscopie ou à la coloscopie étaient également recueillies. Concernant les éléments mis en évidence en imagerie étaient retenus la présence d'une hépato-splénomégalie, d'un épaissement pariétal, d'une ascite, d'une hypertension portale.

La présence d'anomalie du bilan hépatique ou nutritionnel étaient décrites.

Concernant le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles, la présence d'un infiltrat éosinophilique et la portion du tube digestif atteint le cas échéant étaient décrites. Les atteintes extradiigestives ont aussi été colligées comme l'atteinte cutanée, cardio-vasculaire, neurologique centrale, périphérique, ORL, néphrologique, rhumatologique ou urologique.

Les antécédents de traitement par corticothérapie systémique, topique, par biothérapie (BENRALIZUMAB ou MEPOLIZUMAB) sont notés.

### **C. Cure courte en corticoïdes et suivi**

Concernant la cure courte en corticoïdes, celle-ci était définie par une corticothérapie systémique ou locale d'une durée inférieure ou égale à 28 jours. La posologie est exprimée en mg/kg/jr et en mg/jr. La durée de la cure était précisée ainsi que la dose cumulée totale exprimée en mg. L'efficacité clinique était définie par la disparition de la symptomatologie attribuée à la gastro-entérite à éosinophiles. L'efficacité biologique était définie par la normalisation du taux d'éosinophiles à la fin de la cure courte en corticoïdes.

Concernant le suivi des patients ayant bénéficié d'une cure courte en corticoïdes, le délai sans rechute était défini par la durée en semaines estimée entre le 1<sup>er</sup> jour après la fin de la cure courte jusqu'à la réapparition de manifestation clinique ou la dernière date de suivi en l'absence de survenue de l'événement. Le délai sans passage à un traitement prolongé

était défini par la durée en semaines estimée entre le 1<sup>er</sup> jour après la fin de la cure courte et l'initiation d'un traitement par biothérapie ou une corticothérapie prolongée au-delà de 28 jours ou la dernière date de suivi en l'absence de survenue de l'événement.

### III. Résultats

#### A. Paramètres généraux de la population

Trente-sept patients étaient inclus dans la cohorte COHESion avec une gastro-entérite à éosinophiles. 5 patients avaient été identifiés comme un profil A (« poussée unique » sans rechute) et 5 patients avaient été identifiés comme un profil C (évolution chronique sans rémission). Le diagramme de flux est représenté en Figure 3

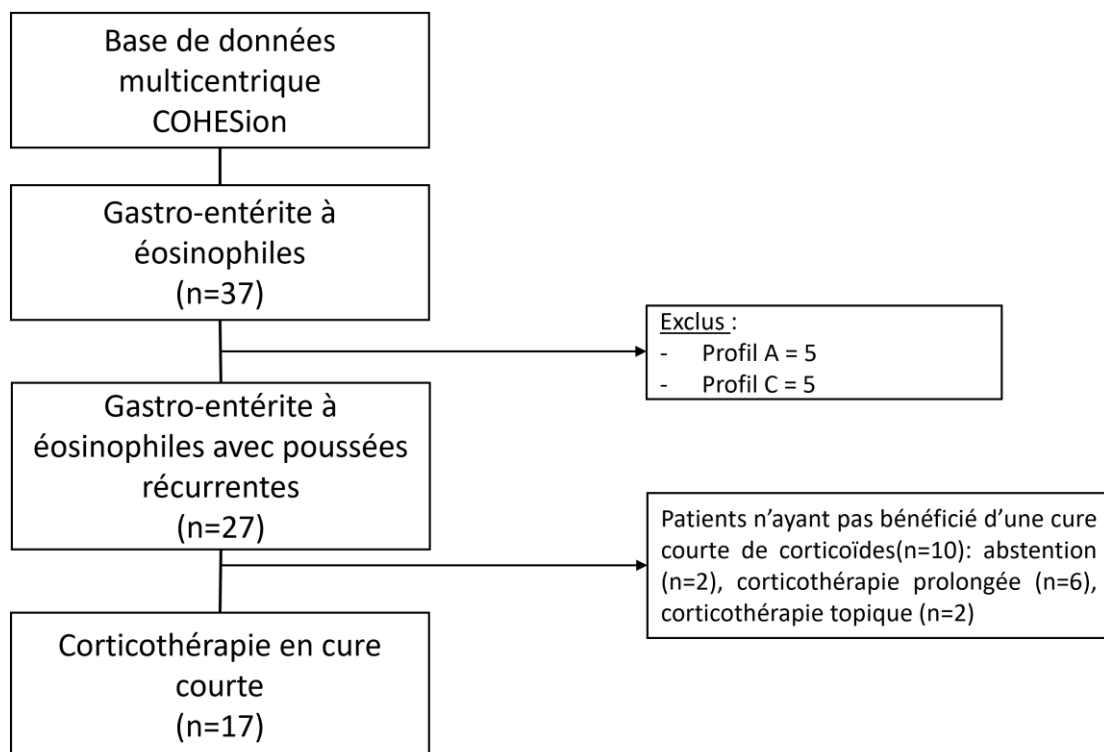


Figure 3. Diagramme de flux

#### B. Patients avec gastro-entérite à éosinophiles de profil récurrent (n=27)

Au vu de l'anamnèse, 27 patients ont été classés comme une gastro-entérite à éosinophiles avec un profil évolutif comportant plusieurs poussées récurrentes (équivalent au profil B décrit par Pineton de Chambrun et coll). L'âge moyen au diagnostic de ces patients était de 28,9 ans ( $\pm 13,2$ ) ; le nombre de femmes était de 16 et le nombre d'homme

était de 11. Parmi ces patients, 7 (25,9%) avaient un antécédent d'atopie, 5 (17%) avaient un antécédent d'asthme, 2 (7,4%) avaient un antécédent de polypose nasale, 2 (7,4%) avaient un antécédent d'allergie alimentaire prouvée. Parmi ces patients, 2 (7,4%) avaient un antécédent cardio-vasculaire, 2 (7,4%) avaient un antécédent neurologique, aucun ne présentait d'antécédent oncologique ou hématologique. Un (3,7%) patient avait des antécédents dermatologiques de type psoriasis.

Le délai diagnostic moyen était de 50,4 ( $\pm$  19,1) mois. Le taux d'éosinophiles maximum observé était de 10590.48/mm<sup>3</sup> ( $\pm$  13318.84) en moyenne. Le taux d'éosinophiles au diagnostic observé était de 8351.92 /mm<sup>3</sup> ( $\pm$  13519.72) en moyenne. Vingt-six (100%, donnée manquante chez n=1) avaient une éosinophilie > 500/mm<sup>3</sup> et 24 (92,3%) patients avaient une hyperéosinophilie > 1500/mm<sup>3</sup>.

Parmi les manifestations cliniques de ces patients, 4 (14,8%) présentaient une dysphagie, 5 (18,5%) présentaient un pyrosis, 6 (22,2%) présentaient des épigastalgies, 25 (92,6%) présentaient des douleurs abdominales, 22 (81,5%) présentaient des diarrhées dont 4 (14,8%) des émissions glaireuses et 16 (59,3%) avaient des nausées ou vomissements. Un patient présentait des rectorragies. Cinq patients (18,5%) présentaient une ascite de découverte clinique. Aucun patient n'avait présenté d'hématémèse, de méléna. Aucun de ces patients n'avait présenté de formes graves nécessitant une hospitalisation en unité de soins continus ou de réanimation.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale mettait en évidence une œsophagite chez 6 patients (22,2%) et une gastrite chez 13 patients (48,1%). La tomodensitométrie mettait elle en évidence un épaissement pariétal chez 11 patients (40,7%) des patients et un épanchement péritonéal chez 7 patients (25,2%).

Huit patients (29,6%) présentaient une atteinte séreuse, 18 patients (66,7%) une atteinte musculieuse, 22 patients (81,5%) une atteinte muqueuse. Un patient présentait une atteinte hépato-biliaire (3,7%).

Un infiltrat éosinophilique muqueux significatif était retrouvé sur les biopsies du tube

digestif chez 8 patients (29,6%) au niveau gastrique, chez 10 patients (37%) au niveau duodécal, chez 1 (3,7%) patient au niveau iléal, chez 11 patients (40,7%) au niveau colique, chez 2 patients au niveau rectal et chez 1 (3,7%) patient, une ascite avec prédominance éosinophilique était mise en évidence. Un patient (3,7%) présentait des manifestations dermatologiques eczématiformes concomitantes des poussées digestives, 1 patient (3,7%) présentait des arthralgies d'horaires inflammatoires et 1 patient (3,7%) présentait une atteinte urologique.

Parmi ces 27 patients, 17 avaient pu bénéficier d'une cure courte de corticoïdes. Les différentes caractéristiques de ces patients sont rappelées dans la Table 2. Les autres patients (n=10) avaient bénéficié soit d'un traitement symptomatique simple (n= 2) devant un tableau paucisymptomatique avec des poussées de courtes durées soulagées par un traitement antalgique soit d'une corticothérapie topique prolongée (n= 2) (budésouide) soit ou d'une corticothérapie prolongée par voie orale (n= 6) devant la symptomatologie handicapante.

### **C. Population de gastro-entérite à éosinophiles ayant bénéficié d'une cure courte (n = 17)**

L'âge moyen au diagnostic de ces patients était de 29 ans ( $\pm 13,3$ ). Le nombre de femmes était de 11 et le nombre d'hommes était de 6. Parmi ces patients, 5 (29,4%) avaient un antécédent d'atopie, 2 (11,8%) avaient un antécédent de polypose nasale, 2 (11,8 %) avaient un antécédent d'allergie alimentaire prouvée. Parmi ces patients, 1 (5,9%) avait un antécédent cardio-vasculaire, 4 (23,6%) avaient un asthme, 1 (5,9%) avait un antécédent neurologique, aucun ne présentait d'antécédent oncologique ou hématologique. 1 (3,7%) patient avait des antécédents dermatologiques de type psoriasis.

Le délai diagnostic moyen était de 31,88 mois. Le taux d'éosinophiles maximum observé était de  $13708.00/\text{mm}^3$  ( $\pm 15700.08$ ) en moyenne. Le taux d'éosinophiles observé au diagnostic est de  $10916.19/\text{mm}^3$  ( $\pm 16267.41$ ) en moyenne. Six patients (35,3%) présentaient une atteinte séreuse, 12 patients (70,6%) une atteinte musculieuse, 15 patients

(88,2%) une atteinte muqueuse.

Parmi les manifestations cliniques de ces patients, 3 (17,6%) présentaient une dysphagie, 5 (29,4%) présentaient un pyrosis, 6 (35,3%) présentaient des épigastralgies, 17 (100%) présentaient des douleurs abdominales, 14 (82,4%) présentaient des diarrhées dont 3 (17,6%) des émissions glaireuses et 12 (70,6%) avaient des nausées ou vomissements. Un patient présentait des rectorragies. 3 patients (17,6%) présentaient une ascite de découverte clinique.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale mettait en évidence une œsophagite chez 4 patients (23,5%) et une gastrite chez 10 patients (58,8%). La tomодensitométrie mettait en évidence un épaississement pariétal chez 8 patients (47,1%) et un épanchement péritonéal chez 9 patients (29,4%).

Six patients (35%) présentaient une atteinte séreuse, 12 patients (70%) une atteinte musculuse, 15 patients (88%) une atteinte muqueuse. 1 patient présentait une atteinte hépato-biliaire (3,7%).

Un infiltrat éosinophilique significatif était retrouvé sur les biopsies du tube digestif chez 7 patients (41,2%) au niveau gastrique, chez 9 patients (52,9%) au niveau duodénal, chez 6 patients (35,3%) au niveau colique, chez 1 patient au niveau rectal et chez 1 (5,9 %) patient au sein de l'ascite. Un patient (5,9%) présentait des manifestations dermatologiques eczématiformes concomitants des poussées digestives, 1 patient (5,9%) présentait des arthralgies d'horaires inflammatoires et 1 patient (5,9%) présentait une atteinte urologique.

Les différentes caractéristiques de ces patients sont rappelées dans la Table 2.



Table 2. Résumé des caractéristiques des patients atteints de gastro-entérites à éosinophiles de profil récurrent (n=27) et de ceux ayant bénéficié d'une corticothérapie en cure courte (n=17)

	<b>Total (N = 27)</b>	<b>Corticothérapie en cure courte (N = 17)</b>
<u>Age moyen au diagnostic +/- DS</u>	28.93 (+/- 13.25)	29.00 (+/-13.31)
<u>Sexe féminin</u>	16 (59.3%)	11 (64.7%)
<u>Antécédents :</u>		
- Atopie	7 (25.9%)	5 (29.4%)
- Asthme	5 (18,5%)	4 (23,6%)
- Polypose nasale	2 (7.4%)	2 (11.8%)
- Allergie alimentaire	2 (7.4%)	2 (11.8%)
- Reflux gastro-œsophagien	2 (7.4%)	2 (11.8%)
<u>Antécédents :</u>		
- Cardio-vasculaire	2 (7.4%)	1 (5.9%)
- Pulmonaire	8 (29.6%)	6 (35.3%)
- Neurologique	2 (7.4%)	1 (5.9%)
- Dermatologique	1 (3.7%)	1 (5.9%)
<u>Eosinophilie en éléments/mm<sup>3</sup> :</u>		
- Au diagnostic	8351.92 (± 13519.72)	10916.19 (± 16267.41)
- Maximale	10590.48 (± 13318.84)	13708.00 (± 15700.08)
<u>Profondeur de l'atteinte (Classification de Klein) :</u>		
- Muqueuse	22 (81,5%)	15 (88,2%)
- Musculeuse	18 (66,7%)	12 (70,6%)
- Séreuse	8 (29,6%)	6 (35,3%)
<u>Manifestations cliniques de la GEE :</u>		
- Dysphagie	4 (14,8%)	3 (17,6%)
- Pyrosis	5 (18,5%)	5 (29,4%)
- Nausées et vomissements	16 (59,3)	12 (17,6)
- Epigastalgies	6 (22,2)	6 (35,3%)
- Douleurs abdominales	25 (92,6%)	17 (100)
- Diarrhées	22 (81,5)	14 (82,4%)
- Emissions glaireuses	4 (14,8%)	3 (17,6%)
- Rectorragies	1 (3,7%)	1 (5,9%)
<u>Manifestations extra-digestives</u>		
- <u>Lésions eczématiformes</u>	1 (3,7%)	1 (5,9%)
- <u>Cystite à éosinophiles</u>	1(3,7%)	1 (5,9%)
- <u>Arthralgies</u>	1 (3,7%)	1 (5,9%)

#### D. Concernant la corticothérapie en cure courte

Chez ces 17 patients, le nombre médian de poussées antérieures à la mise en route de la corticothérapie était de 4. La corticothérapie en cure courte comprenait la prednisone dans 15 cas et la prednisolone dans 2 cas. La durée moyenne de la cure courte était de 14,35 ( $\pm 7$ ) jours. La posologie relative utilisée était de 0,56 ( $\pm 0,26$ ) mg/kg/jr en moyenne. La posologie absolue était de 35,9 ( $\pm 12$ ) mg/jr en moyenne. La cure courte était efficace sur le plan clinique chez 17 patients (100%). L'efficacité sur le plan biologique était notée chez 14 patients (87%), la donnée n'est pas disponible pour 1 patient. 10 patients ont présenté une rechute clinique après une corticothérapie en cure courte.

Le délai médian avant rechute chez ces 10 patients était de 10 mois (0,5 ; 46). A 1 an de la cure courte, 6 patients ont présenté une rechute, A 2 ans, 8 patients ont présenté une rechute. 1 patient a rechuté à 25 mois et seul 1 patient a rechuté à 3 ans (46 mois) après la cure courte. La courbe de survie sans rechute est représentée en Figure 4.

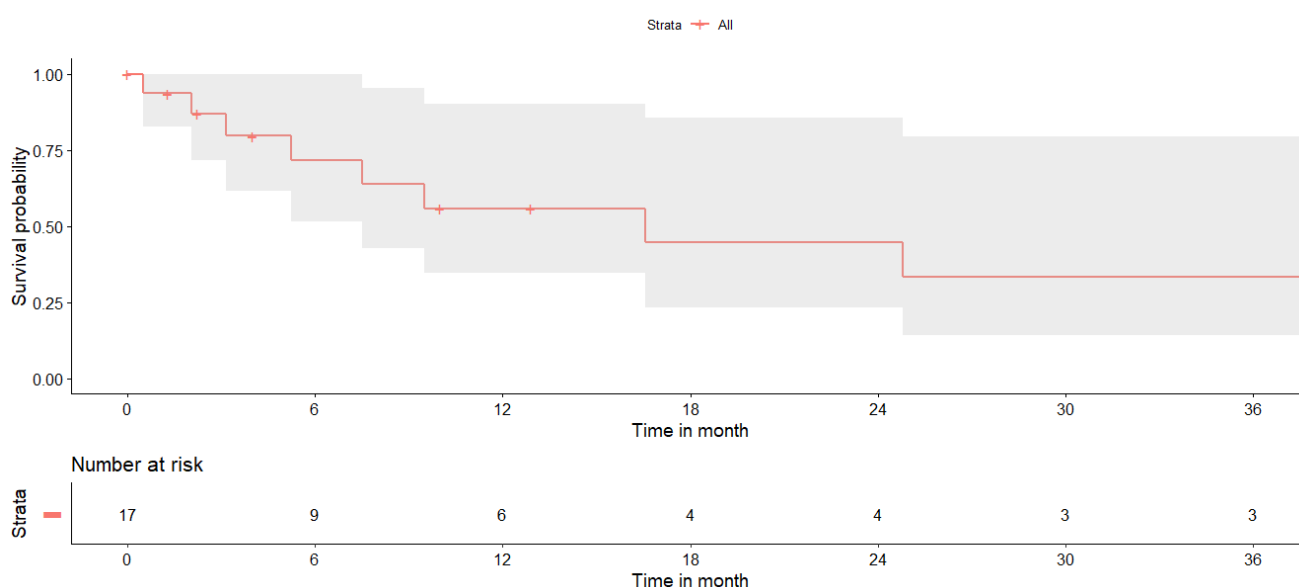


Figure 4. Survie sans rechute clinique exprimée en mois

La dose cumulée totale en corticoïdes reçue lors de la cure courte était de 535,8 mg ( $\pm 400$ ) par cure en moyenne avec une médiane de 410 mg par cure (150-1120).

Une corticothérapie de longue durée ou une biothérapie a été mise en place chez 4 patients sur 17 patients. La courbe de survie avant mise sous traitement au long cours est

représentée en Figure 5. La corticothérapie de longue durée a été mise en place chez 3 patients et 1 patient a été inclus dans un essai randomisé pour l'évaluation de l'efficacité du BENRALIZUMAB. Le délai médian entre la corticothérapie en cure courte et la mise en place d'un traitement de fond de longue durée était de 10 mois.

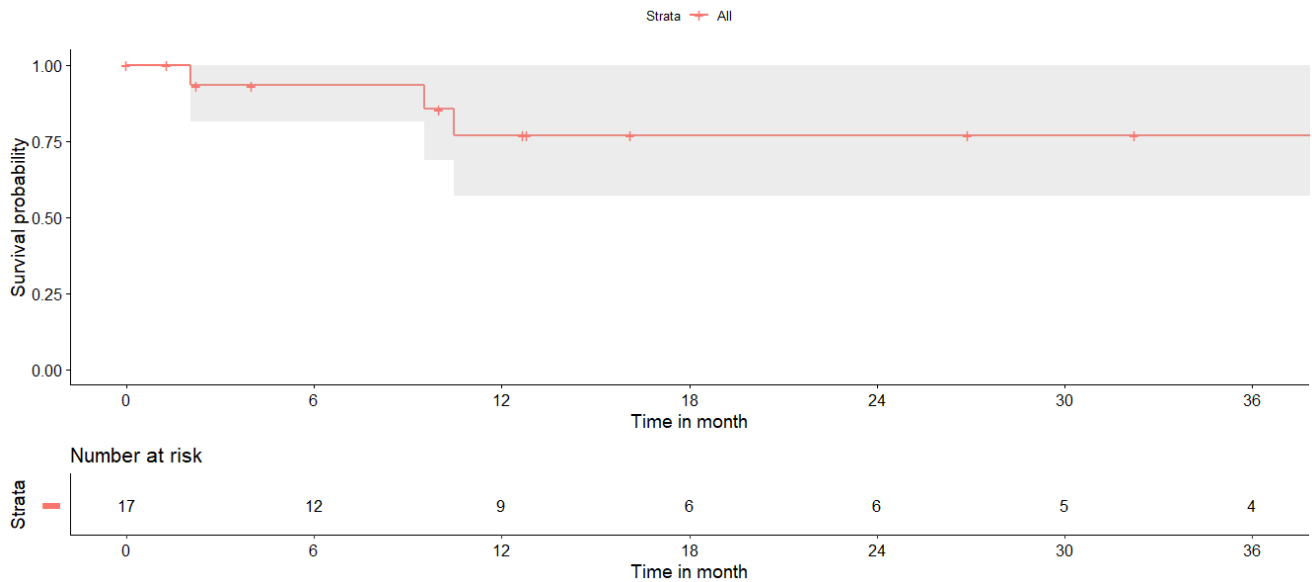


Figure 5. Survie sans passage à un traitement de fond de longue durée exprimée en mois

#### IV. Discussion

Nous rapportons l'efficacité des cures courtes de corticoïdes chez 17 patients présentant une gastro-entérite à éosinophiles avec éosinophilie sanguine ou une hyperéosinophilie sanguine chez 15 d'entre eux. Les données obtenues suggèrent que cette stratégie est efficace chez une large majorité des patients sur le plan clinique et permet une épargne cortisonique importante.

La corticothérapie systémique est efficace chez la majorité des patients présentant une gastro-entérite à éosinophiles (44,45) et nous retrouvons des résultats similaires dans notre étude avec une efficacité atteignant 100%. Ces éléments sont également proches des données de la littérature où la corticothérapie a une efficacité estimée entre 60 % et 95% (37–39). Certains patients rechutent à l'arrêt de la corticothérapie ou lors de la décroissance (46). La rechute clinique est observée chez 10 patients (59%) avec un délai de suivi de 3

ans. Les délais de rechutes au sein des différents sous-groupes ne sont pas précisément décrits dans les différentes séries de cas nous empêchant la comparaison avec les séries existantes (5,10,47). Le traitement de 2<sup>nd</sup>e ligne pouvait correspondre à une biothérapie, répertorié dans le cas d'un patient dans notre étude, ou à une corticothérapie systémique prolongée ou un traitement par corticoïdes topiques ce qui est le cas de 3 patients de notre étude. Le faible nombre de patients bénéficiant d'une 2<sup>e</sup> ligne s'explique vraisemblablement par la possibilité de renouveler ces cures courtes à plusieurs reprises, à intervalles espacés mais avec une efficacité conservée.

Cependant la corticothérapie prolongée est associée à de nombreux effets indésirables tels que l'ostéoporose, la prise de poids, le diabète cortico-induit, l'augmentation du risque cardiovasculaire, l'hypertension artérielle, la cataracte, les troubles de cicatrisation, les infections (48,49). Le délai à partir duquel ces effets indésirables surviennent et deviennent non négligeables n'est pas établi dans la littérature et un traitement de moins de 1 mois est le plus souvent considéré comme peu pourvoyeur d'effets indésirables. Ces derniers semblent proportionnels à la dose cumulée avec un seuil retrouvé dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde à 1800 mg d'équivalent prednisone (50,51). La dose cumulée médiane reçue chez nos patients était de 410 mg par cure avec une moyenne de 535mg et une dose quotidienne de 0,55 mg/kg. Comparativement à ces données, une corticothérapie prolongée débutée à une posologie de 0,5 mg/kg et avec une décroissance sur une durée de 6 mois correspondrait à une dose cumulée pouvant aller selon le poids de 1120 à 1873 mg (Table 3). Cette dose est supérieure à la dose cumulée obtenue en cas de répétition de 3 cures courtes à la posologie de 0,5 mg/kg pour une durée de 14 jours qui va de 840 à 1680 mg selon le poids (Table 3). Ainsi la mise en place d'une corticothérapie en cure courte à une dose de 0,5 mg/kg permet une dose cumulée en corticoïdes moindre qu'en cas de corticothérapie prolongée et inférieure aux seuils associés à certains effets indésirables décrits ci-dessus (50) tout en conservant une efficacité clinique équivalente à celle de la corticothérapie prolongée décrite dans la littérature. En plus de cette épargne cortisonique,

la mise en place de cure courte est une stratégie permettant d'éviter le surtraitement de certains patients. En cas de profil récurrent avec risque de poussée à distance, une corticothérapie prolongée peut à tort faire conclure à un profil d'évolutivité chronique et favoriser la corticothérapie de longue durée sans réelle nécessité. Cependant, il est important de souligner que si le nombre de cures courtes est supérieure à 3 en 1 an, l'intérêt d'un changement de ligne thérapeutique doit être discuté au vu de la dose cumulée en corticoïdes reçue par le patient qui devient alors supérieure à celle d'une corticothérapie prolongée avec décroissance progressive. L'accès aux biothérapies anti-IL-5 disponibles dès 2023 permettra de proposer une épargne cortisonique aux patients requérant une dose cumulée non acceptable.

Table 3. Dose cumulée estimée en corticoïdes reçue par le patient en cas de corticothérapie à la posologie de 0,5 mg/kg selon le nombre de cure courte ou en cas de traitement prolongé avec décroissance progressive sur une durée de 6 mois.

Poids en kg		40-49		50-59		60-69		70-79		> 80	
Temps	Dose	mg/kg	mg/j	mg/kg	mg/j	mg/kg	mg/j	mg/kg	mg/j	mg/kg	mg/j
M0	S1	0,50	20,0	0,5	25	0,50	30	0,50	35	0,50	40
	S2	0,50	20,0	0,5	25	0,50	30	0,50	35	0,50	40
	S3	0,44	17,5	0,4	20	0,42	25	0,43	30	0,44	35
M1	S4	0,38	15,0	0,4	17,5	0,33	20	0,36	25	0,38	30
	S5	0,31	12,5	0,3	15	0,25	15	0,29	20	0,31	25
	S6	0,25	10,0	0,3	12,5	0,21	12,5	0,21	15	0,25	20
	S7	0,19	7,5	0,2	10	0,17	10	0,14	10	0,19	15
M2	S8	0,19	7,5	0,2	7,5	0,13	7,5	0,11	7,5	0,13	10
	S9	0,13	5,0	0,10	5	0,08	5	0,07	5	0,09	7,5
	S10	0,13	5,0	0,10	5	0,08	5	0,07	5	0,06	5
	S11	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
M3	S12	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	S13	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	S14	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	S15	0,08	3,0	0,06	3	0,05	3	0,04	3,0	0,04	3
M4	S16	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	S17	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	S18	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	S19	0,05	2,0	0,04	2	0,03	2	0,03	2,0	0,03	2
M5	S20	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
	S21	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
	S22	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
M6	S23	0,03	1,0	0,02	1	0,02	1	0,01	1,0	0,01	1
	S24	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	S25	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	S26	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	S27	0,00	0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0

Corticothérapie prolongée (0,5mg/kg)					
Durée de 6 mois	1120	1278	1400	1593	1873
Corticothérapie en cure courte (0,5mg/kg)					
1 cure	280	350	420	490	560
2 cures	560	700	840	980	1120
3 cures	840	1050	1260	1470	1680
4 cures	1120	1400	1680	1960	2240

Cette étude présente plusieurs limites en lien avec le recrutement et le caractère rétrospectif. Premièrement le recrutement est réalisé via la cohorte COHESion expliquant la présence de certains critères épidémiologiques de notre cohorte comme la présence d'une hyperéosinophilie chez l'ensemble de nos patients. En dehors de ce biais de recrutement, les patients ressemblent aux patients rapportés dans les précédentes séries de la littérature

avec des manifestations digestives dominées par des douleurs abdominales et des diarrhées. De façon intéressante, la majorité des patients présentent une atteinte muqueuse et un profil récurrent. Dans la littérature, la présence d'une atteinte muqueuse est associée à une chronicité de la maladie. Deuxièmement, le recueil de données est réalisé de façon rétrospective et induit plusieurs biais notamment sur les inégalités de durée de suivi après la corticothérapie en cure courte. De plus, la majorité des patients sont pris en charge en consultation et l'observance thérapeutique tout comme la disparition des symptômes est difficile à évaluer. L'efficacité biologique est également difficile à évaluer car les bilans biologiques sont réalisés à distance de la prise en charge et la cinétique des paramètres biologiques est encore inconnue à ce jour. Aucun de nos patients n'a été hospitalisé lors du suivi et seul 4 patients ont été hospitalisés lors de la prise en charge de leur gastro-entérite à éosinophiles pour le bilan initial. Nous n'avons donc pas de données sur l'efficacité de la corticothérapie en cure courte chez les patients présentant une forme grave.

Finalement, la corticothérapie en cure courte est une modalité thérapeutique à discuter en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec une gastro-entérite à éosinophiles de profil récurrent sans signe de gravité. Elle est en effet efficace chez la majorité, voire l'ensemble, des patients. Elle permet d'éviter de surtraiter les patients avec une épargne cortisonique chez l'ensemble des patients et limite la iatrogénie ainsi que les risques induits par les autres traitements. En cas de rechutes multiples, altérant la qualité de vie ou avec des poussées responsables d'un handicap fonctionnel, le passage à une 2<sup>nde</sup> ligne thérapeutique doit être discuté. Cette seconde ligne thérapeutique peut correspondre à une biothérapie ou à une corticothérapie prolongée. Un algorithme décisionnel est proposé en Figure 6.

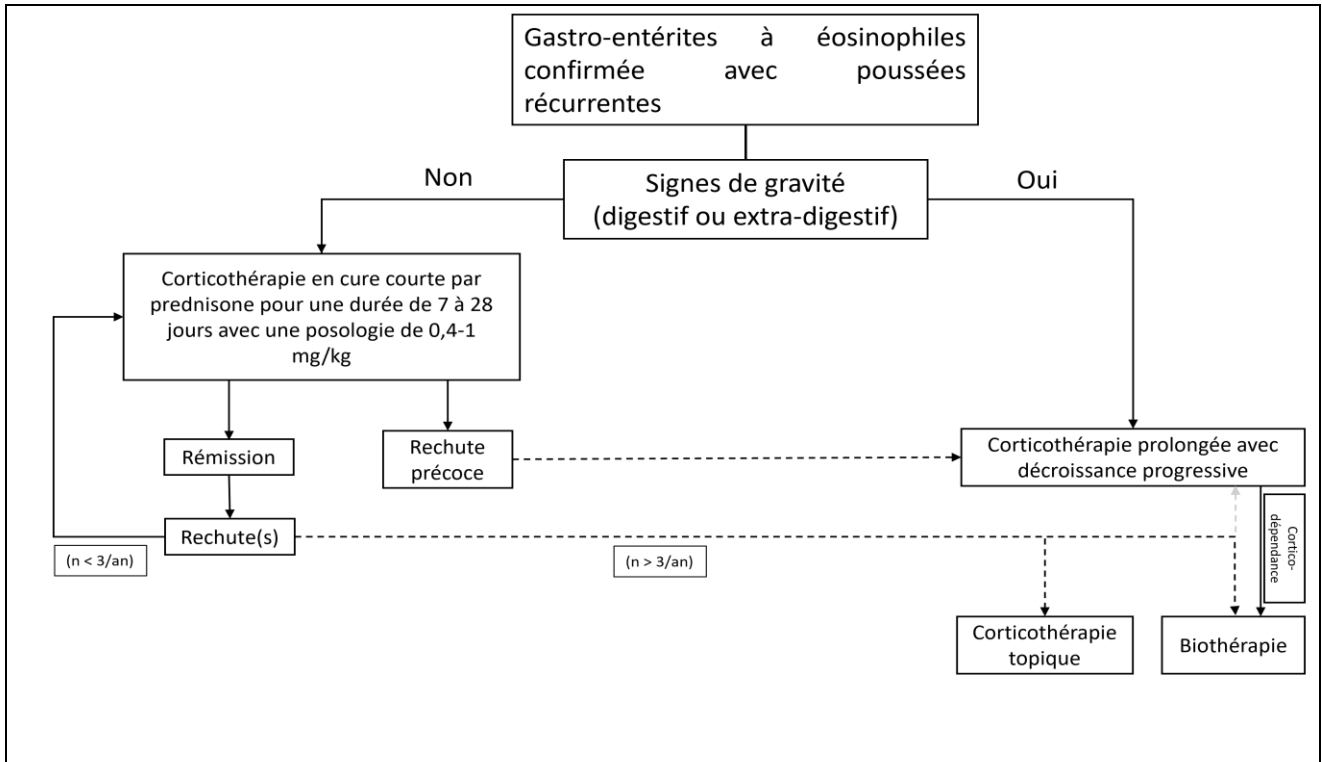


Figure 6 : algorithme décisionnel proposé pour le traitement des formes récurrentes de gastro-entérite à éosinophiles.



## V. Conclusion

La corticothérapie en cure courte semble être une option thérapeutique intéressante chez les patients présentant une gastro-entérite à éosinophile de profil récurrent sans signe de gravité. Elle est efficace chez l'ensemble de nos patients et suffisante en cas de récurrence chez 77 % des patients permettant une épargne cortisonique, et limitant donc les effets indésirables. Des éléments supplémentaires concernant les facteurs pronostiques de réponses sur le long terme sont indispensables pour permettre d'élaborer une stratégie thérapeutique dans le cadre des gastro-entérites à éosinophiles.

**Annexe: article**

## **Abstract:**

**Introduction:** Eosinophilic gastro-enteritis (EGE) first line therapy is glucocorticoid regimen (GCR). The effectiveness of short-term GCR is not described in literature. **Objective:** to describe evolution of EGE under short-term GCR. **Methods:** We conducted a retrospective multicenter analysis from a national cohort including EGE patients who benefited from short-course GCR (defined as  $\leq 28$  days). Short-term GCR, evolution and characteristics of patients were described. **Results:** Twenty-seven patients presented recurrent EGE and 17 benefited from short-term GCR. No difference between those 2 populations was observed. Mean age at diagnosis of these patients was 29 ( $\pm 13.3$ ) years; 16 were women. Hypereosinophilia greater than 1500/mm<sup>3</sup> was observed in all patients. Main symptoms reported were abdominal pain (92,6%) and diarrhea (81,5%). None of our patients presented severe symptoms. Mucosal, muscular and serosal involvement were found in 22 (81,5%), 18 (66,7%) and 8 (29,6%), respectively. Mean duration of short-term GCR was 14.35 days with a mean posology of 0.56 mg/kg/d or 35.9 mg/d. The average cumulative dose is 535.8 mg per course. All patients responded to short-term GCR. Relapse occurred in 10 patients with a median time of 10 months and 4 patients needed another therapy. **Discussion:** Short-term GCR seems an interesting option in first line therapy for EGE with recurrent clinical manifestations. This leads to clinical improvement in most of patients and permits glucocorticoids sparing inducing lower risk of adverse effects.

**Word count : 226/250**

## **Article:**

**Background:** Eosinophilic gastrointestinal disorders include a wide spectrum of clinical manifestations. Diagnosis is based on the presence of tissue eosinophilia and the elimination of differential diagnoses (21). Management of eosinophilic gastroenteritis is currently not codified and first line treatment remains glucocorticoid (GC) therapy (6,21,25,39,45). Evolution of disease is variable but may take form of recurrent flares (5). In this case, treatments used include GC regimen (GCR) therapy and biologics in case of relapsing or refractory disease with GCs. Long-term GCR may be responsible for adverse effects (50). The effectiveness of short-term regimens of GCs has never been evaluated.

**Objective:** Describe evolution of eosinophilic gastritis, enteritis and/or colitis (hereafter referred to as EGEC patients) treated with short-term GC courses

**Methods:** We analyzed EGEC patients from the French national multicentric cohort COHESion. Short-course GCR was defined as treatment lasting less than 28 days. We described response to short term GCs, evolution of patients and characteristics of the patients. Response to GCR was defined as resolution of EGEC symptoms. Relapse was defined as recurrence of symptoms. Failure of short-course GCR was defined as the need for the introduction of biologic or long-term GCR.

**Results:** Thirty-seven patients in COHESion were followed for EGEC. Amongst them 27 presented a recurrent evolution. Seventeen benefited from short-term GCR. (Supplemental Figure 1). No difference has been found between these two subgroups. Detailed characteristics of patients are given in Table 1. Concerning patients which benefits from short-term GCR, mean age at diagnosis was 29 ( $\pm 13.3$ ) years; 11 were women. Among these patients, 5 (29.4%) had a history of atopy, 4 (23,6%) had asthma, 2 (11.8%) had a history of nasal polyposis, 2 (11.8%) had a history of proven food allergy. Mean absolute eosinophil count (AEC) at diagnosis was 10 916/mm<sup>3</sup> ( $\pm 16 267$ ) and the peak AEC was 13 708/mm<sup>3</sup> ( $\pm 15 700$ ). Six patients (35.3%) had serous involvement, 12 patients (70.6%) had muscular involvement and 15 patients (88.2%) had mucosal involvement. Clinical manifestation were abdominal pain (n=17, 100%), diarrhea (n=14, 82.4%), nausea or vomiting (n=12, 70.6%), pyrosis (n=5, 29.4%), dysphagia (n=3, 17.6%), mucus emissions (n=3, 17.6%), and rectal

bleeding (n=1). Three patients (17.6%) had clinically discovered ascites. No patients presented severe manifestations requiring high dose of GCs. CT scan showed parietal thickening in 8 patients (47.1%) and peritoneal effusion in 9 patients (29.4%). The oeso-gastro-duodenal endoscopy showed esophagitis in 4 patients (23.5%) and gastritis in 10 patients (58.8%). A significant eosinophilic infiltrate was found on biopsies of the digestive tract in 7 patients (41.2%) at the gastric level, in 9 patients (52.9%) at the duodenal level, in 6 patients (35.3%) at the colonic level, in 1 patient at the rectal level and in 1 (5.9%) patient in the ascites. Among these 27 patients, 17 were able to benefit from a short course of corticosteroids.

The mean duration of follow-up was 22,6 ( $\pm$  16) months. The median number of relapses prior to short term corticosteroid regimen was 4. Short-course corticosteroid therapy included prednisone in 15 cases and prednisolone in 2 cases. Mean duration of the short course was 14.35 ( $\pm$ 7) days. Mean relative dose used was 0.56 ( $\pm$ 0,26) mg/kg/day and mean absolute dose was 35.9 ( $\pm$  12) mg/d. The total cumulative dose was 535.8 ( $\pm$  400) mg per course, and the total cumulative dose was 461,4 ( $\pm$  310) mg/year at the end of the follow-up. Short-term GCR was clinically effective in all 17 patients (100%). Hematological remission (AEC < 500/mm<sup>3</sup>) was noted in 14 patients (87%, data were not available for 1 patient).

During follow-up, 10 patients had a relapse after a short-term GCR. Median time to relapse for these was 10 months (0,5 – 46). Long-term GCR (n=3) or biologic (n=1, benralizumab) have been required in 4 of 17 patients. Mean time to initiation of long-term disease-modifying therapy was 17 months ( $\pm$  7). Relapse-free survival curve and survival curve before change to long-term therapy are shown in Figure 1.

### **Discussion:**

We describe the efficacy of short course GCR in patients with recurrent EGEC flares associated with hypereosinophilia. Data suggest that short-term GCR could be first line therapy instead of long-term regimen and could offer a safe, efficient, and so, a relevant glucocorticoid sparing strategy.

As described in older cohorts, glucocorticoid therapy is the first line therapy in EGEC with response rate up to 94%. We here have 100 % response rate (44). Relapses frequently occurred in patients with EGEC: in our study, 10 patients presented a relapse during a three-years of follow up.

GCs are not without side effects. There is correlation between cumulative dose and risk of adverse effects. Mean cumulative dose of short course of steroids is here 535 mg with a median of 410 mg (150-1120). Compared to long-term steroid therapy initiated at 0,5 mg/d in which cumulative dose could be considered between 1120 à 1873 mg (annex 1), mean total cumulative dose here was 461,4 ( $\pm$  310) mg/year at the end of the follow-up. Short-course GCR allows a significant corticoid sparing with a preserved effectiveness regarding other studies. However, after 3 short courses per year, switch to another line, and more specifically to biotherapy, should be discussed due to accumulation of doses.

Some limitations could be enlightened such as the mix retrospective and prospective design of study: indeed, a part of patients from the COHESion cohort had a HES diagnosis before inclusion and were followed prospectively, and other patients were included at HES diagnosis. However our patients presented similar epidemiologic features as patients previously reported in case series (5,10,13).

Finally, short-course GCR had to be discussed as a first-line treatment of patients with EGEC of recurrent profile without severe flares. Indeed, it is efficient in a large majority of patients. It avoids over-treatment of patients and permits GC-sparing in all patients. In case of multiple relapses, altering the quality of life or with relapses responsible for a functional handicap, the switch to second line of therapy must be discussed.

**Conclusion:** Short-term GCR should be considered as a first line therapy in EGEC with recurrent flares profile.

**Word Count:** 995/1000

**Key words:**

Eosinophilic Gastro-intestinal disorder; glucocorticoids; Eosinophils; Treatment

Table 1. Summary of characteristics of patients with recurrent eosinophilic gastroenteritis (n=27) and those who received short course corticosteroid therapy (n=17)

	<b>Total (N = 27)</b>	<b>Short-term GCR (N = 17)</b>
<u>Mean age at diagnosis +/- SD</u>	28.93 (+/- 13.25)	29.00 (+/-13.31)
<u>Women</u>	16 (59.3%)	11 (64.7%)
<u>History:</u>		
- Atopy	7 (25.9%)	5 (29.4%)
- Asthma	5 (18,5%)	4 (23,6%)
- Nasal polyposis	2 (7.4%)	2 (11.8%)
- Food allergy	2 (7.4%)	2 (11.8%)
- Gastroesophageal reflux disease	2 (7.4%)	2 (11.8%)
<u>History:</u>		
- Cardiovascular	2 (7.4%)	1 (5.9%)
- Pulmonary	8 (29.6%)	6 (35.3%)
- Neurological	2 (7.4%)	1 (5.9%)
- Dermatological	1 (3.7%)	1 (5.9%)
<u>Absolute eosinophil count (/mm3) :</u>		
- At diagnosis	8352 (± 13520)	10916 (± 16267)
- Peak	10590 (± 13319)	13708 (± 15700)
<u>Klein Classification :</u>		
- Mucosal	22 (81,5%)	15 (88,2%)
- Muscular	18 (66,7%)	12 (70,6%)
- Serous	8 (29,6%)	6 (35,3%)
<u>Clinical manifestations of EGE:</u>		
- Dysphagia	4 (14,8%)	3 (17,6%)
- Pyrosis	5 (18,5%)	5 (29,4%)
- Nausea and vomiting	16 (59,3)	12 (17,6)
- Abdominal pain	25 (92,6%)	17 (100)
- Diarrhea	22 (81,5)	14 (82,4%)
- Mucus emissions	4 (14,8%)	3 (17,6%)
- Rectorrhagia	1 (3,7%)	1 (5,9%)
<u>Extra-digestive manifestations</u>		
- Skin involvement	1 (3,7%)	1 (5,9%)
- eosinophilic cystitis	1(3,7%)	1 (5,9%)
- Arthralgia	1 (3,7%)	1 (5,9%)

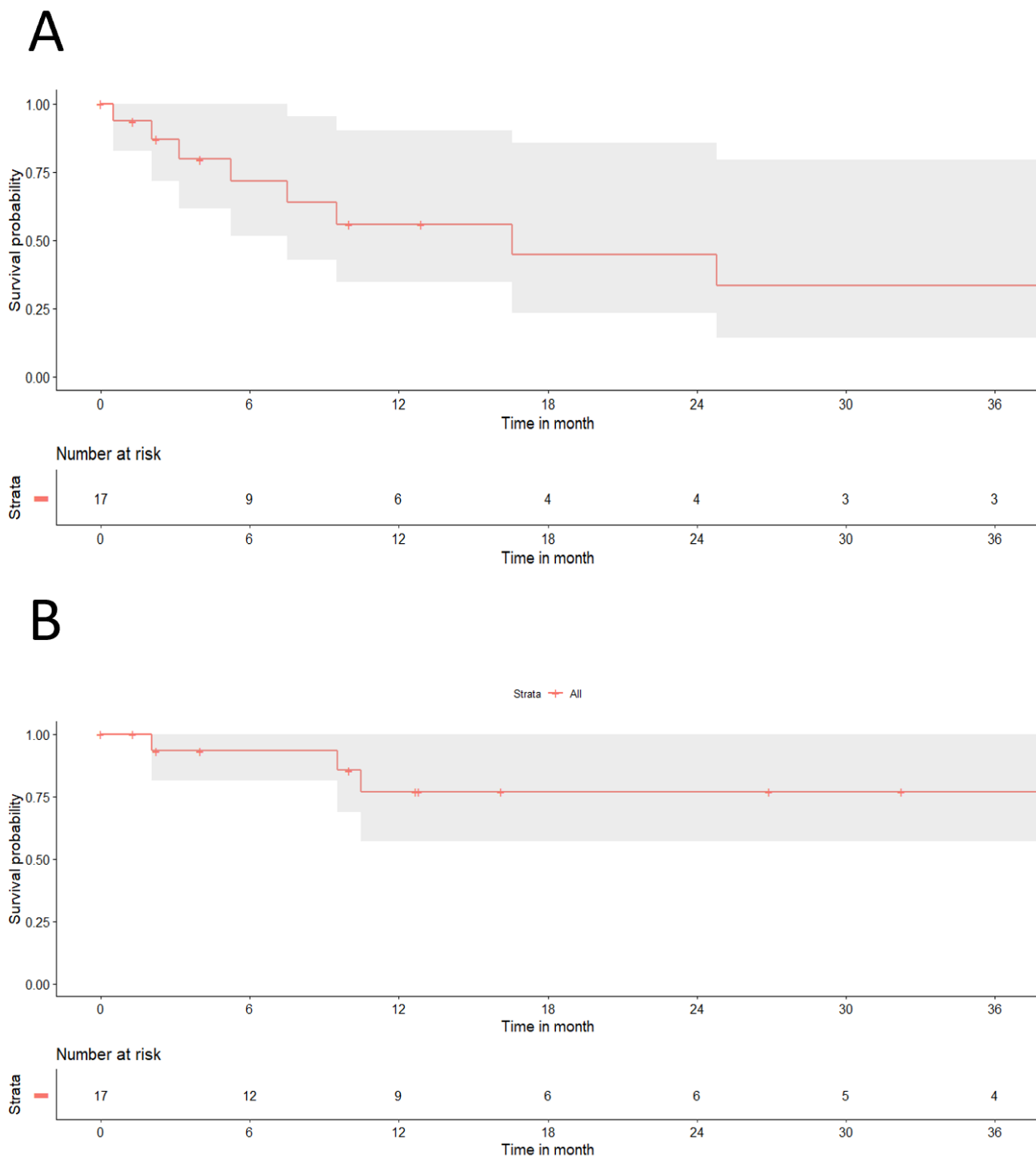


Figure 1. (A): Survival curve without clinical relapse in recurrent EGEC who benefited from short-term GCR. (B): Survival curve before introduction of long-term treatment such as biologic or long term GCR



Annex 1. Estimated cumulative dose of corticosteroids received by patient for corticosteroid therapy at a dosage of 0.5 mg/kg according to short courses or prolonged treatment with tapering over 6 months.

Weight (kg)		40-49		50-59		60-69		70-79		> 80	
Timeline ↓ / Dose →		mg/kg	mg/d	mg/kg	mg/d	mg/kg	mg/d	mg/kg	mg/d	mg/kg	mg/d
M0	W1	0,50	20,0	0,50	25	0,50	30	0,50	35	0,50	40
	W2	0,50	20,0	0,50	25	0,50	30	0,50	35	0,50	40
	W3	0,44	17,5	0,40	20	0,42	25	0,43	30	0,44	35
M1	W4	0,38	15,0	0,35	17,5	0,33	20	0,36	25	0,38	30
	W5	0,31	12,5	0,30	15	0,25	15	0,29	20	0,31	25
	W6	0,25	10,0	0,25	12,5	0,21	12,5	0,21	15	0,25	20
	W7	0,19	7,5	0,20	10	0,17	10	0,14	10	0,19	15
M2	W8	0,19	7,5	0,15	7,5	0,13	7,5	0,11	7,5	0,13	10
	W9	0,13	5,0	0,10	5	0,08	5	0,07	5	0,09	7,5
	W10	0,13	5,0	0,10	5	0,08	5	0,07	5	0,06	5
	W11	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
M3	W12	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	W13	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	W14	0,10	4,0	0,08	4	0,07	4	0,06	4	0,05	4
	W15	0,08	3,0	0,06	3	0,05	3	0,04	3,0	0,04	3
M4	W16	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	W17	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	W18	0,08	3,0	0,06	3,0	0,05	3,0	0,04	3,0	0,04	3,0
	W19	0,05	2,0	0,04	2	0,03	2	0,03	2,0	0,03	2
M5	W20	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
	W21	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
	W22	0,05	2,0	0,04	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0	0,03	2,0
	W23	0,03	1,0	0,02	1	0,02	1	0,01	1,0	0,01	1
M6	W24	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	W25	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	W26	0,03	1,0	0,02	1,0	0,02	1,0	0,01	1,0	0,01	1,0
	W27	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0

Cumulative dose for long-term CS maintenance therapy (6 months) (mg)					
6 months	1120	1278	1400	1593	1873
Cumulative dose for Short-courses of CS (0,5mg/kg/d x 14 days) (mg):					
1 course (initial flare)	280	350	420	490	560
2 courses	560	700	840	980	1120
3 courses	840	1050	1260	1470	1680
4 courses	1120	1400	1680	1960	2240

## **Bibliographie :**

1. Pineton de Chambrun G, Desreumaux P, Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis*. 2015;33(2):183–9.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Jan 1;113(1):11–28.
3. Munjal A, Al-Sabban A, Bull-Henry K. Eosinophilic Enteritis: A Delayed Diagnosis. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2021 Mar 21];5(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638174/>
4. Kaijser R R. Allergic diseases of the gut from the point of view of the surgeon. *Arch. Klin. Chir*. 1937; 188:36–64.
5. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):950-956.e1.
6. Pineton de Chambrun G, Dufour G, Tassy B, Rivière B, Bouta N, Bismuth M, et al. Diagnosis, Natural History and Treatment of Eosinophilic Enteritis: a Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Jul 2;20(8):37.
7. Licari A, Votto M, D’Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):106–14.
8. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jan;62(1):36–42.
9. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in Prevalence, Diagnostic Criteria, and Initial Management Options for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Mar;52(3):300–6.
10. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990 Jan;31(1):54–8.
11. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin*

Immunol. 2010 Jun;10(3):231–7.

12. Yun MY, Cho YU, Park IS, Choi SK, Kim SJ, Shin SH, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as small bowel obstruction: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 21;13(11):1758–60.

13. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec 15;9(12):2813–6.

14. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug;109(8):1277–85.

15. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5(-) T(H)2 responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1326-1332.e6.

16. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1114–24.

17. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol.* 2009;101:81–121.

18. Song DJ, Shim MH, Lee N, Yoo Y, Choung JT. CCR3 Monoclonal Antibody Inhibits Eosinophilic Inflammation and Mucosal Injury in a Mouse Model of Eosinophilic Gastroenteritis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Jul;9(4):360–7.

19. Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;3(4):271–80.

20. Zhang L, Duan L, Ding S, Lu J, Jin Z, Cui R, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Sep;46(9):1074–80.

21. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and experimental gastroenterology.* 2019;

22. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimaura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol.* 2013 Mar;48(3):333–9.

23. Baek MS, Mok YM, Han WC, Kim YS. A Patient with Eosinophilic Gastroenteritis Presenting with Acute Pancreatitis and Ascites. *Gut Liver*. 2014 Mar;8(2):224–7.
24. Issa H, Bseiso B, Al-Salem AH. Eosinophilic enteritis presenting as a perforated duodenal ulcer. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E358-359.
25. Sun Y, Pan D, Kang K, Sun MJ, Li YL, Sang LX, et al. Eosinophilic pancreatitis: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Apr;9(2):115–24.
26. Bischoff SC, Mayer J, Nguyen QT, Stolte M, Manns MP. Immunohistological assessment of intestinal eosinophil activation in patients with eosinophilic gastroenteritis and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3521–9.
27. Manatsathit W, Sermsathanasawadi R, Pongpaiboon A, Pongprasobchai S. Mucosal-type eosinophilic gastroenteritis in Thailand: 12-year retrospective study. *J Med Assoc Thai*. 2013 Feb;96 Suppl 2:S194-202.
28. Alnaser S, Aljebreen AM. Endoscopic ultrasound and histopathologic correlates in eosinophilic gastroenteritis. *Saudi J Gastroenterol*. 2007 Jun;13(2):91–4.
29. Pesek RD, Reed CC, Collins MH, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, et al. Association Between Endoscopic and Histologic Findings in a Multicenter Retrospective Cohort of Patients with Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):2024–35.
30. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol*. 1996 Feb;9(2):110–4.
31. Kuang FL, Curtin BF, Alao H, Piligian B, Berry A, Holland-Thomas N, et al. Single-Organ and Multisystem Hypereosinophilic Syndrome Patients with Gastrointestinal Manifestations Share Common Characteristics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Sep;8(8):2718-2726.e2.
32. Turner KO, Sinkre RA, Neumann WL, Genta RM. Primary Colonic Eosinophilia and Eosinophilic Colitis in Adults. *Am J Surg Pathol*. 2017 Feb;41(2):225–33.
33. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):257–68.
34. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)*. 1970 Jul;49(4):299–319.

35. Corsetti M, Basilisco G, Pometta R, Allocca M, Conte D. Mistaken diagnosis of eosinophilic colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;31(7):607–9.
36. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005 Apr 1;19(2):177–98.
37. Chehade M, Kamboj AP, Atkins D, Gehman LT. Diagnostic Delay in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Jan;S2213219821000441.
38. Lefèvre G, Leurs A, Gibier JB, Copin MC, Staumont-Sallé D, Dezoteux F, et al. “Idiopathic Eosinophilic Vasculitis”: Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1329-1340.e3.
39. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, Falk GW, Gonsalves N, Chehade M, et al. Anti-Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1624–34.
40. Chang JY, Choung RS, Lee RM, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;8(8):669–75; quiz e88.
41. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis*. 2015 Mar;47(3):197–201.
42. Pérez-Millán A, Martín-Lorente JL, López-Morante A, Yuguero L, Sáez-Royuela F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci*. 1997 Feb;42(2):342–4.
43. Benjamin MR, Bochner BS, Peters AT. Mepolizumab use: Post-approval academic practice experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jul;121(1):126–8.
44. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Sep;15(9):58.
45. Peterson K, Safroneeva E, Schoepfer A. Emerging Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Sep;9(9):3276–81.
46. Sato H, Honma T, Owaki T, Tominaga K, Yokoyama J, Terai S. Clinical and pathological profile of eosinophilic gastroenteritis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019

Feb;31(2):157–62.

47. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut*. 2009 May;58(5):721–32.

48. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):47–62, viii.

49. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):157–76, ix–x.

50. Best JH, Kong AM, Lenhart GM, Sarsour K, Stott-Miller M, Hwang Y. Association Between Glucocorticoid Exposure and Healthcare Expenditures for Potential Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Mar;45(3):320–8.

51. Emamikia S, Gentline C, Chatzidionysiou K, Arnaud L, van Vollenhoven R. Relationship between glucocorticoid dose and adverse events in systemic lupus erythematosus: data from a randomized clinical trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2018 Mar 4;47(2):131–40.

**AUTEUR : Nom : KOETHER**

**Prénom : VINCENT**

**Date de soutenance : 14/06/2022**

**Titre de la thèse : Efficacité de la corticothérapie en cure courte dans les gastro-entérites à éosinophiles de forme récurrente : rechute clinique ou nécessité d'un traitement de fond**

**Thèse - Médecine - Lille 2021-2022**

**Cadre de classement : Médecine interne et immunologie clinique**

**DES + FST/option : Médecine interne et immunologie clinique**

**Mots-clés : Gastro-entérite à éosinophiles – EGID – Corticothérapie – Rechute**

**Résumé :**

Introduction : Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la gastro-entérite éosinophile (GEE) est la corticothérapie systémique (CS). L'efficacité de cure courte de corticoïdes (CCC) n'est pas décrite dans la littérature.

Objectif : décrire l'évolution de l'EGE sous CCC.

Méthodes : Nous avons réalisé une analyse rétrospective multicentrique à partir d'une cohorte nationale incluant des patients EGE ayant bénéficié d'une CCC (défini comme  $\leq 28$  jours). La CCC, l'évolution et les caractéristiques des patients ont été décrites.

Résultats : Vingt-sept patients ont présenté une EGE récurrente et 17 ont bénéficié d'une CCC. Aucune différence entre ces 2 populations n'a été observée. L'âge moyen au diagnostic de ces patients était de 29 ( $\pm 13,3$ ) ans ; 16 étaient des femmes. Une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm<sup>3</sup> a été observée chez tous les patients. Les principaux symptômes rapportés étaient des douleurs abdominales (92,6%) et des diarrhées (81,5%). Aucun de nos patients n'a présenté de symptômes graves. Des atteintes muqueuses, musculaires et séreuses ont été constatées chez 22 (81,5%), 18 (66,7%) et 8 (29,6%), respectivement. La durée moyenne de la CCC était de 14,35 jours avec une posologie moyenne de 0,56 mg/kg/j ou 35,9 mg/j. La dose cumulative moyenne est de 535,8 mg par cure. Tous les patients ont répondu aux CCC. Une rechute est survenue chez 10 patients avec une durée médiane de 10 mois et 4 patients ont eu besoin d'un autre traitement.

Discussion : La CCC semble être une option intéressante dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du GEE avec des manifestations cliniques récurrentes. Elle conduit à une amélioration clinique chez la plupart des patients et permet d'économiser la dose totale reçue en CS induisant un risque moindre d'effets indésirables.

Conclusion : La CCC est une thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne avec une excellente efficacité dans la GEE

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Éric HACHULLA**

**Assesseurs : Pr Pierre DESREUMAUX ; Dr Louis TERRIOU**

**Directeur de thèse : Dr Guillaume LEFEVRE**

