

Augmentation de l'absorption intestinale chez les enfants avec un grêle court traités par Téduglutide

JOURNÉE DES MARDIS 2023

Dr Cécile Lambe, service de gastro-entérologie et nutrition, hôpital Necker-Enfants Malades

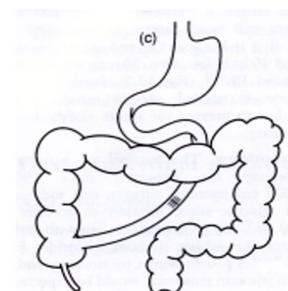
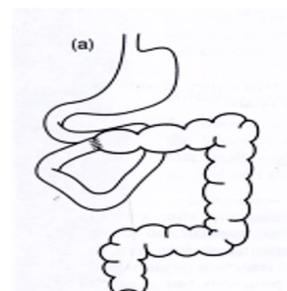
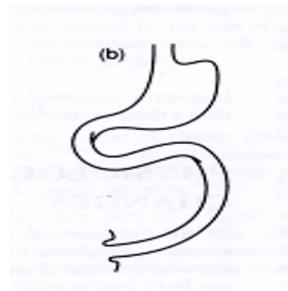


ETUDE REVE

- Etude REVE débutée en juillet 2018 a inclus 25 enfants, suivi 48 semaines
- Critères AMM respectés, dose 0.05mg/kg/jour
- 2 à 17 ans GC et au moins 12 mois de dépendance à la NP
- Grêle « court », dépendance NP calorique et hydro-électrolytique
- Pas de diminution de NP dans les 6 derniers mois: plateau/impasse
- Pas de groupe contrôle SOC/placebo, pas de randomisation, ni de double-aveugle

Evaluation efficacité

- Diminution volume NP, calories NP
- Bilan d'absorption +++
- Nombre de patients sevrés de NP
- Taux de citrulline



Patients characteristics	Total	SBS type 1 (<i>n</i> = 6)	SBS type 2 (<i>n</i> = 12)	SBS type 3 (<i>n</i> = 7)
Male/female	16/9	5/1	8/4	3/4
Age at inclusion median [IQR] (y)	9.4 [7.3–12]	8.1 [7.3–10.5]	10 [8.1–13.5]	9.7 [6.9–11]
Age group, y, <i>n</i>				
5–8	12	4	5	3
9–11	7	1	2	0
12–17	6	1	5	0
Causes of SBS (<i>n</i>)				
Long segment Hirschsprung disease	6	6	0	0
Gastroschisis	5	0	5	0
Atresia	4	0	2	2
Midgut volvulus	7	0	3	4
Necrotizing enterocolitis	3	0	2	1
Length of residual small bowel (cm)				
Median [IQR]	26 [12–40]	40 [36–70]	20 [16–32]	3 [1–15]
Term at birth median [IQR]	37 [33–41]	40 [38–41]	34 [32–39]	34 [31–39]
Bowel lengthening (%)	7 (28%)	0	6 (50%)	1 (14%)
STEP/LILT	2/5	0	1/5	1/0
PN duration before inclusion (y)				
Median [IQR]	9.4 [8–11]	8.1 [7.5–9.3]	9.9 [8.20–13.30]	9.7 [7.70–10.80]
¹ PNDI (%) median [IQR]	94 [74–119]	92.5 [74–115]	88 [76–103]	119 [95.5–122.5]
No. of infusions/wk median [IQR]	6 [4–7]	7 [7–7]	5 [4–6]	6 [4–6]
Volume/kg/d (mL) median [IQR]	43.4 [32.4–56.8]	53.6 [44.6–75.9]	32.7 [27.4–43.4]	56.8 [41.1–60.9]
Full oral feeding (<i>n</i>)	23	6	12	5
Complementary tube feeding <i>n</i> (%)	2 (8%)	0	0	2 (29%)
Citrulline (μmol/L) median [IQR]	14 [8–21]	18 [12–25]	19 [13–22]	7 [6–9]

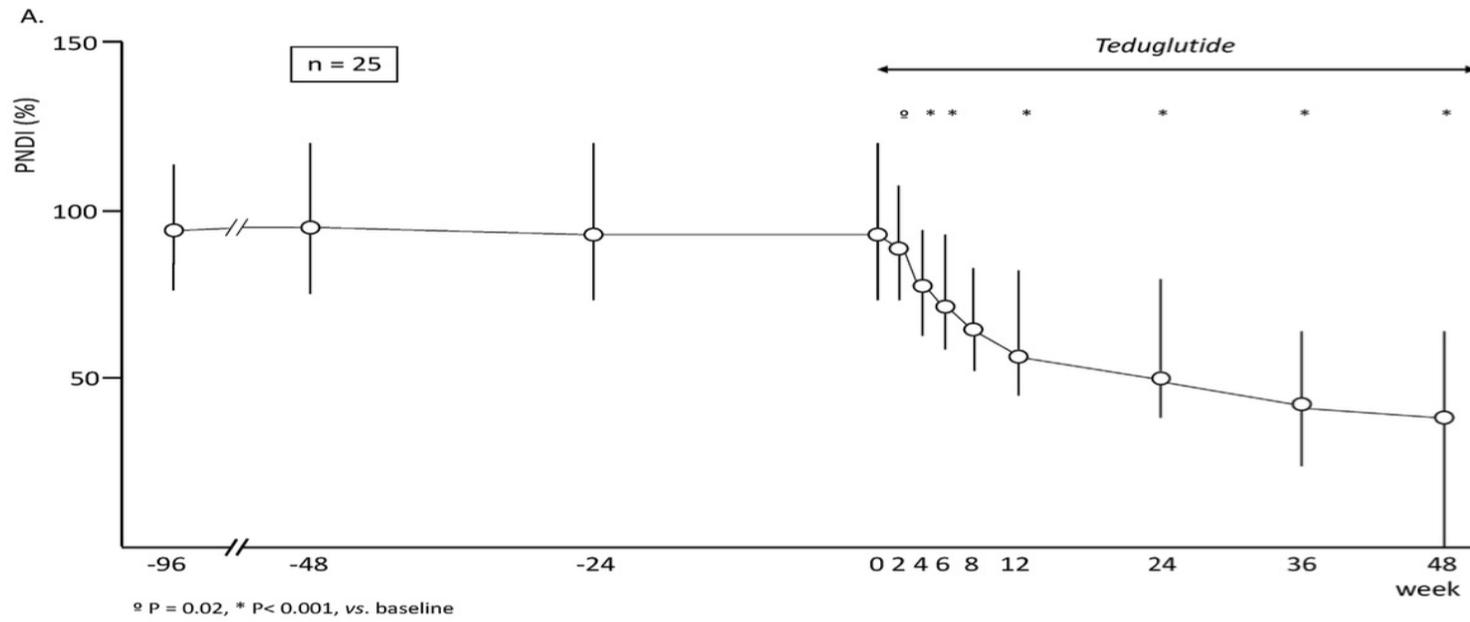
Caractéristiques des enfants inclus

Etude REVE

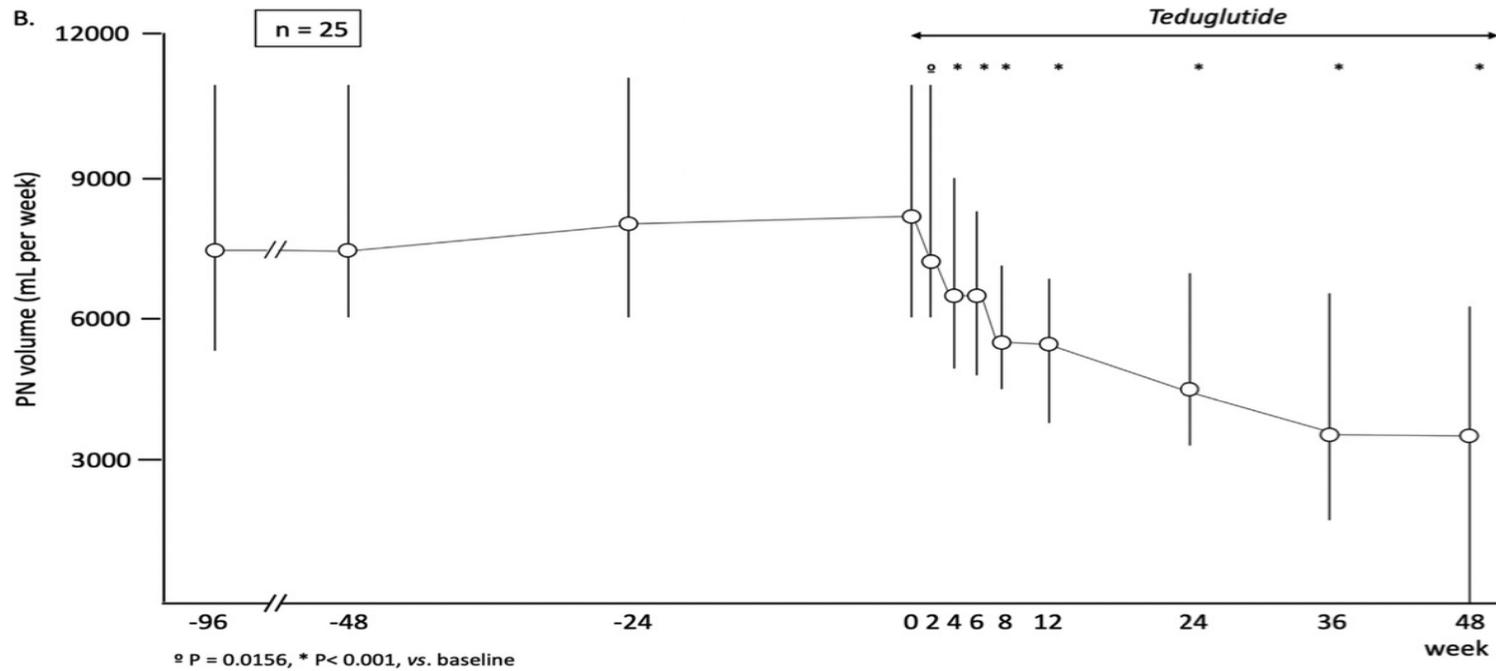
- Causes habituelles de GC + Hirschsprung
- Longueur grêle restante : de 0 à 80 cm, médiane 20 cm
- Présence côlon en continuité 76 %
- VIC + 32 %
- Côlon intact 32 %
- 28 % procédure chirurgicale d'allongement
- Nutrition entérale sur GPE : 16 %

Etude Carter

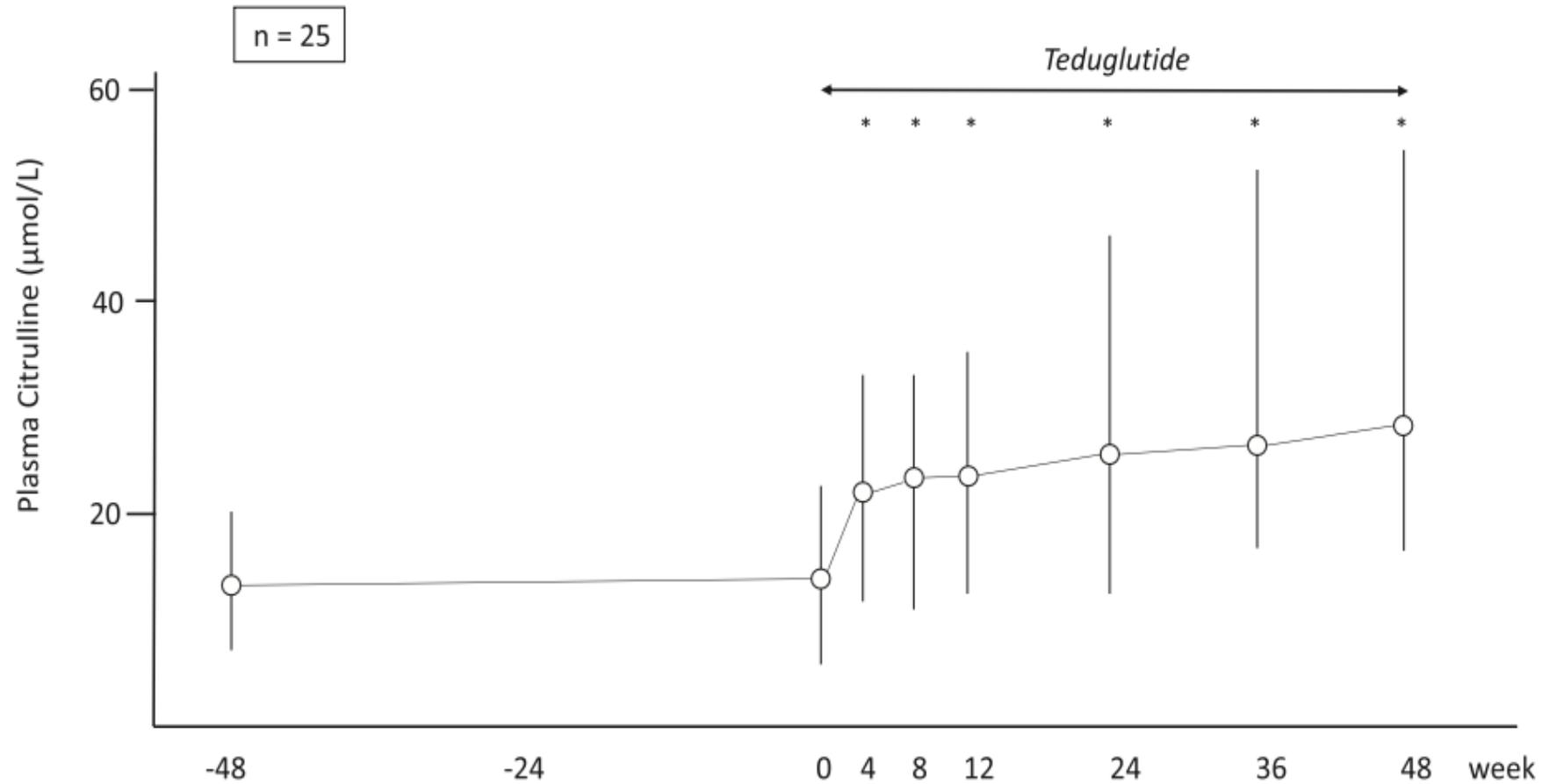
- Causes habituelles de GC + Hirschsprung
- Longueur grêle restante : de 0 à 145 cm, médiane 32 cm
- Présence côlon en continuité 95 %
- VIC + 19 %
- Côlon intact 95 %
- 15 % procédure chirurgicale d'allongement
- Nutrition entérale sur GPE : 76 %



**Diminution des calories
et du volume**



Augmentation de la citrulline



* $P < 0.001$ vs. baseline

Bilan d'absorption: mesure de l'absorption intestinale

- Mesure de l'absorption intestinale par la technique des doubles plateaux sur 2 à 3 jours
- Prise de carmin en début et fin de test
- Plateau enfant – plateau témoin. Mesure des ingesta par soustraction plateau témoin – reste plateau enfant
- Collecte de toutes les selles entre les 2 carmin
- Méthode de van de Kamer pour mesurer les lipides
- Mesure de l'azote (N Analyzer Flash EA 1112) puis conversion en protéines (x6.25)
- Calorimétrie pour l'énergie totale
- Glucides obtenus par soustraction

Les dosages sont réalisés sur le mélange des repas, des restes, des selles des 2 jours.

Ils représentent donc la moyenne journalière sur l'ensemble du bilan.

	Repas	NEDC	Restes	Ingesta	Selles	Absorption	
						kcal/j	%
Poids frais moyen g/24h	1912	Volume	152		454		
Poids sec %	33		22		19		
Lipides g/24h	82,9	0,0	6,7	76,2	30,3		
Lipides kcal/24h	775	0	63	712	283	429	60
Azote total g/24h	19,96	0,00	1,54	18,42	4,02		
Azote kcal/24h	705	0	54	650	142	508	78
Azote soluble g/24h					1,79		
Hydrates de carbone g/24h	342	0	12	329	27		
Hydrates de carbone kcal/24h	1435	0	52	1383	113	1270	92
Calorimétrie totale kcal/24h	2915	0	169	2746	538	2208	80

Augmentation de l'absorption intestinale

Patients characteristics	Overall <i>n</i> = 25		<i>P</i>
	Baseline	Week 48	
Weaned off PN			
<i>n</i>	0	8	
PN mL/kg/d			
Median [IQR]	43.4 [32.4–56.8]	14.6 [0–35.5]	<0.001
PN no. of infusions/wk, <i>n</i>			
median [IQR]	6 [4–7]	3 [0–4]	<0.001
PN calories/kg/d			
median [IQR]	38.9 [26.1–48.6]	16.1 [0–26.3]	<0.001
¹ PNDI, %			
Median [IQR]	94 [74–118]	39 [0–64]	0.001
Citrulline, μmol/L			
median [IQR]	14 [8–21]	29 [17–43]	<0.001
Stool, weight/kg/d			
Median [IQR]	35.1 [20.6–47.8]	23.4 [13.1–39.7]	<0.01
Enteral calories, kcal/kg/d			
Median [IQR]	45.6 [33.0–58.9]	69.5 [43.7–97.0]	<0.001
Cal/d			
Median [IQR]	1283 [1000–1833]	2166 [1405–2764]	
Energy absorption rate, %			
Median [IQR]	59 [46–76]	73 [58–81]	0.022
Absorbed calories, kcal/d			
Median [IQR]	899 [597–1149]	1507 [931–2056]	<0.001
Lipid absorption rate, %			
Median [IQR]	50 [38–58]	52 [39.0–68]	0.29
Carbohydrates absorption rate, %			
Median [IQR]	81 [58–92]	82 [70–92]	0.46
Nitrogen absorption rate, %			
Median [IQR]	56 [46–72]	70 [53–79]	0.007

Results are expressed as median and IQR. Statistical analysis with the Wilcoxon signed-rank test. PN, parenteral nutrition; PNDI, parenteral nutrition dependency index.

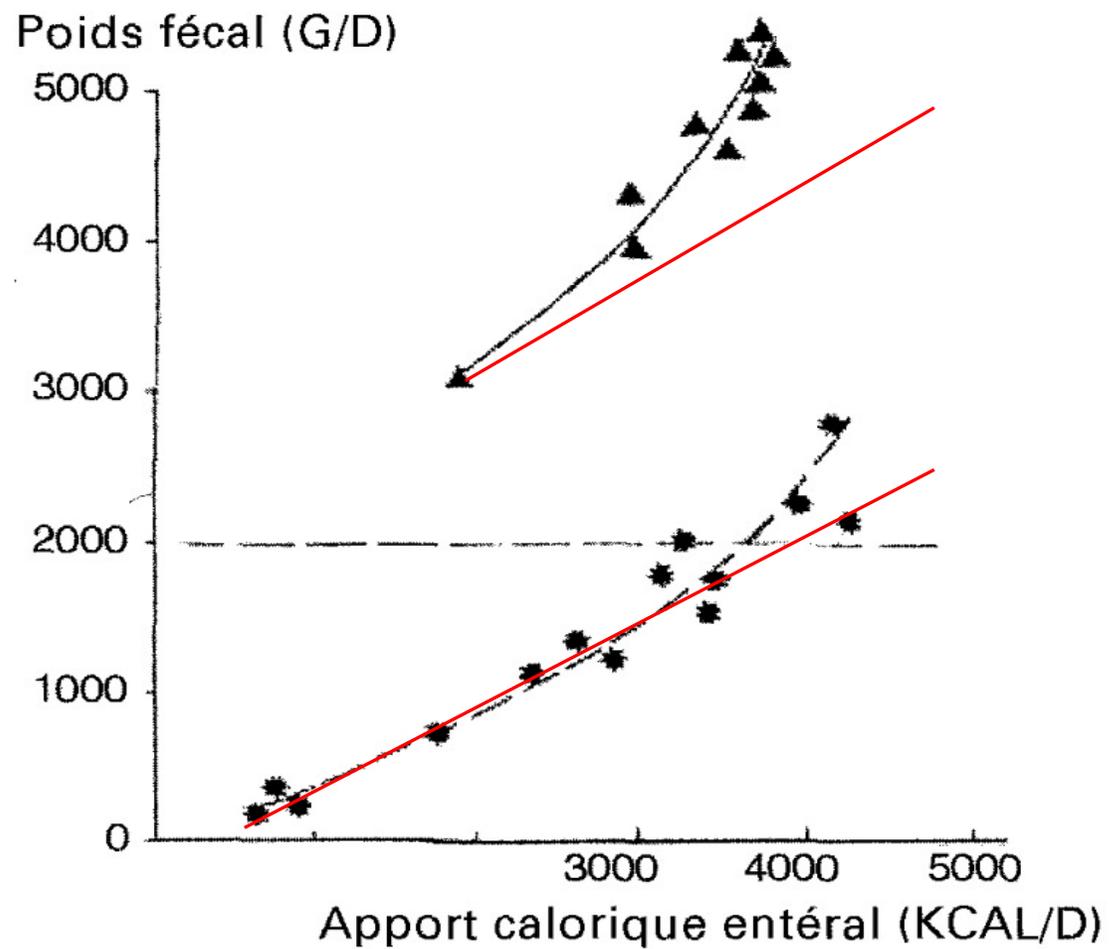
Les dosages sont réalisés sur le mélange des repas, des restes, des selles des 2 jours.
Ils représentent donc la moyenne journalière sur l'ensemble du bilan.

	Repas	NEDC	Restes	Ingesta	Selles	Absorption	
						kcal/j	%
Poids frais moyen g/24h	1780	Volume	688		761		
Poids sec %	29		23		12		
Lipides g/24h	73,1	0,0	24,0	49,1	27,1		
Lipides kcal/24h	683	0	224	459	253	206	45
Azote total g/24h	17,69	0,00	4,14	13,55	3,99		
Azote kcal/24h	625	0	146	478	141	338	71
Azote soluble g/24h					2,54		
Hydrates de carbone g/24h	276	0	90	187	29		
Hydrates de carbone kcal/24h	1161	0	377	783	123	661	84
Calorimétrie kcal/24h	2469	0	748	1721	517	1204	70

Les dosages sont réalisés sur le mélange des repas, des restes, des selles des 2 jours.
Ils représentent donc la moyenne journalière sur l'ensemble du bilan.

	Repas	NEDC	Restes	Ingesta	Selles	Absorption	
						kcal/j	%
Poids frais moyen g/24h	1912	Volume	152		454		
Poids sec %	33		22		19		
Lipides g/24h	82,9	0,0	6,7	76,2	30,3		
Lipides kcal/24h	775	0	63	712	283	429	60
Azote total g/24h	19,96	0,00	1,54	18,42	4,02		
Azote kcal/24h	705	0	54	650	142	508	78
Azote soluble g/24h					1,79		
Hydrates de carbone g/24h	342	0	12	329	27		
Hydrates de carbone kcal/24h	1435	0	52	1383	113	1270	92
Calorimétrie totale kcal/24h	2915	0	169	2746	538	2208	80

Effet seuil



	Baseline	WEEK 48 ALL patients	Baseline/48 Still on PN	Baseline/48 Weaned off
Age (a)	9.9 (±2.9)	11 (±2.9)	9.7	8.9
Bowel length(cm)	26 (12 – 40)		26 (4-41)	24 (19-53)
SBS type I / II / III	6 / 11 / 7		4 / 7 / 6	2 / 4 / 2
Absorption rate Stool weight/kg/24h	59 % (47-74) 35g (21-48)	73 % (59-80) 23g (13-40)	58/72 % 40g/25g	68/70 % 34g/29 g
Oral/enteral intake (kcal/kg/day)	1450	2200	1100/1700 39/53	2000/3200 78/104
PN volume/week	8900 (±3600)	3600 (±3300)	10100/ 5300	6200/ 0
PN/REE PN calories/kg/day	94 % (74-119) 39	39 % (0-64) 16	104 %/ 62 % 46/23	62 %/ 0 24 /0
Infusion/week	6 (4-7)	3 (0-4)	6/ 4	4/ 0
Citrulline μmol/l	14 (8-21)	29 (17-43)	12/25 μmol/l	16/35 μmol/l

Résultats de REVE

- Bilan d'absorption baseline : 59 %
- Citrulline baseline (moyenne) : 14 $\mu\text{mol/l}$
- Réduction globale de PN : > 20 % chez tous les patients à S12
- Augmentation de la citrulline S12, S24, S48: 29 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$)
- Augmentation de l'absorption à 73% en fin d'étude

Augmentation beaucoup plus importante en valeur absolue qu'en coefficient d'absorption (presque X2)

Que peut-on attendre du traitement ?

- Augmentation de l'absorption hydrique
- Une augmentation des ingesta. Liée à la baisse de la NP/ effet du Teduglutide (moins de douleurs abdominales/diarrhée, effet orexigène propre)
- Augmentation absorption calorique (> 10-15 % ?) portant surtout sur l'absorption en valeur absolue et sur l'absorption protéique en %
- Une augmentation de la citrulline
- SUPPLEMENTER EN VITAMINE ET EN OLIGOELEMENTS

Comparison of patients still on PN compared with weaned off PN at the end of the study

Patients characteristics	Patients still on PN <i>n</i> = 17	Patients weaned off PN <i>n</i> = 8	Univariate analysis <i>P</i>
Age (y), median [IQR]	9.7 [7.3–13.0]	8.9 [8.15–11.85]	0.92
SB length (cm), median [IQR]	26 [4.5–40.5]	24 [19–53.5]	0.359
SBS anatomical type			
Type 1	4	2	1
Type 2	7	4	1
Type 3	6	2	1
History of bowel lengthening <i>n</i> (%)	5 (29%)	2 (25%)	1
STEP/LILT	4/1	0/2	
PN at baseline			
Volume/kg/wk, median [IQR]	344 [38.3–60.1]	203 [21.2–39.0]	0.005
PN no. of infusions/wk, median [IQR]	6 [5–7]	4 [3–6]	0.033
PN kcal/kg/d, median [IQR]	45.8 [36.6–32.7]	24.1 [20.8–51.0]	0.001
¹ PNDI, median [IQR]	104.0 [91.0–122.0]	62.5 [56.8–77.3]	0.001
Oral/enteral intake, kcal/kg/d			
At baseline, median [IQR]	39.0 [30.5–46.5]	78.3 [57.6–82.5]	0.001
At week 48, median [IQR]	52.6 [40.9–70]	104 [84.5–114]	0.001
Plasma citrulline (μmol/L)			
At baseline, median [IQR]	12 [6.0–21.0]	16 [10.5–24.0]	0.268
At week 48, median [IQR]	25.0 [14.0–39.0]	35 [24.5–69.8]	0.232
Endogenous GLP-2 (ng/mL)			
Fasting GLP-2 at baseline, median [IQR]	2.7 [2.1–3.8]	2.9 [2.9–3.8]	0.137
Fasting GLP-2 at week 48, median [IQR]	3.9 [3.1–4.7]	4.3 [4.1–4.5]	0.49
Postprandial GLP-2 at baseline, median [IQR]	3.5 [2.8–4.4]	4.4 [3.3–5.2]	0.232
Postprandial GLP-2 at week 48, median [IQR]	4.5 [3.2–5.7]	5.1 [4.4–6.2]	0.291
Intestinal absorption rate total energy (%)			
At baseline, median [IQR]	58.0 [45.5–75.5]	68.0 [52.8–71.5]	0.796
At week 48, median [IQR]	72.5 [59.0–79.0]	70.0 [62.0–80.3]	0.806

Chez tous les patients ?

- Comme chez l'adulte :
- plus la dépendance à la NP est faible
- Plus les apports oraux sont élevés en début de traitement plus le sevrage parait possible

Pas de rôle de: la longueur de grêle, le taux d'absorption, la citrulline
Interpréter l'absorption en calories absorbées en valeur absolue

CONCLUSION

- Le traitement par Téduglutide permet une augmentation de l'absorption intestinale chez les enfants avec un grêle court
- Augmentation des ingesta attendue...
- Effet seuil... - intestin dépassé sous Téduglutide
- Meilleure efficacité chez les enfants avec prise orale importante

- Augmentation de l'absorption lipidique non constante.
- ATTENTION aux carences en vitamines liposolubles

In the future

- Diminuer la fréquence des injections?
- Commencer le traitement précocément?
- Accélérer la phase d'adaptation
- Permettre une adaptation chez les patients qui n'ont pas d'adaptation
- Faire des dosages de GLP-2 endogène et des bilans d'absorption