

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

***JOURNEE DES MARDIS 2023***

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

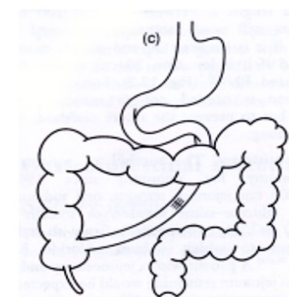
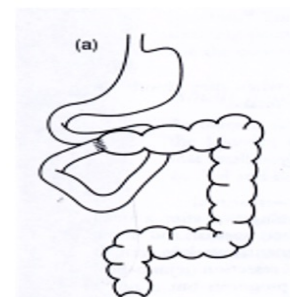
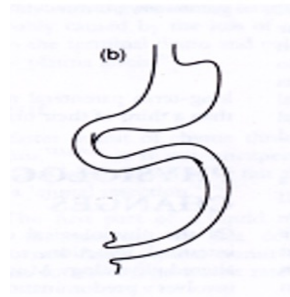


# ETUDE REVE

- 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]           |
| <sup>1</sup> 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]                    |

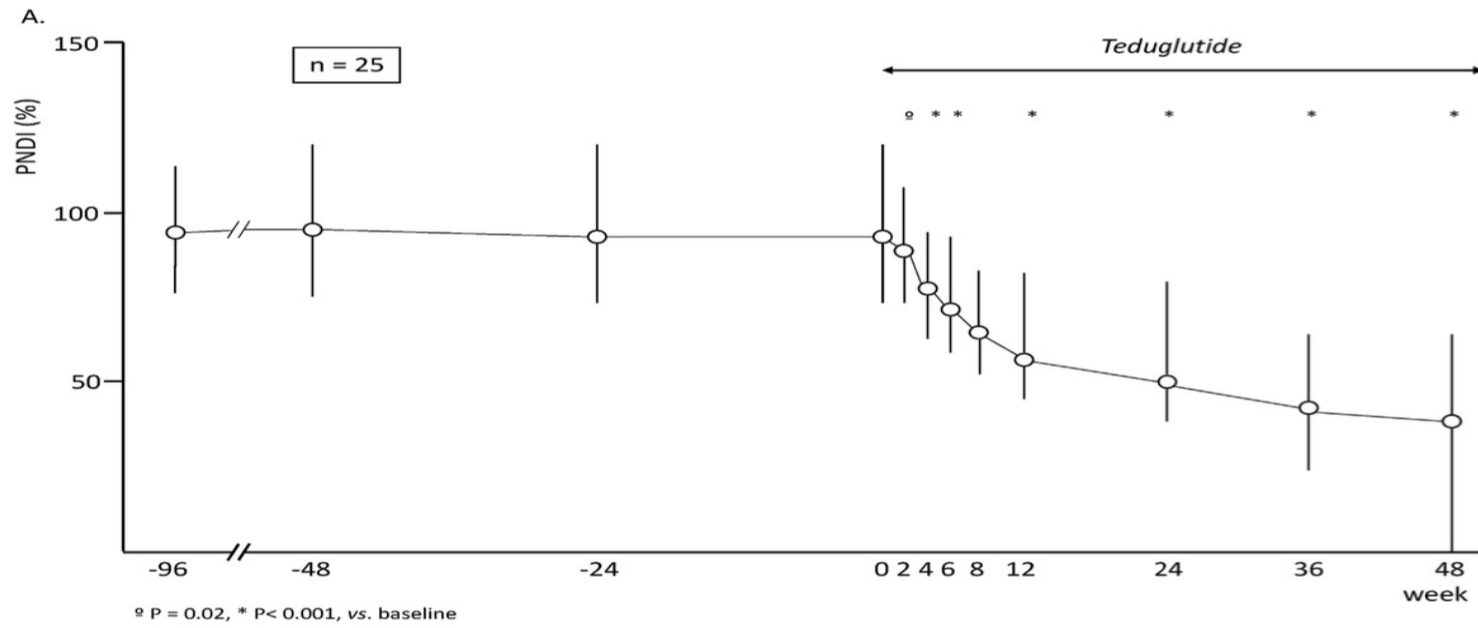
# Caractéristiques des enfants inclus

## Etude REVE

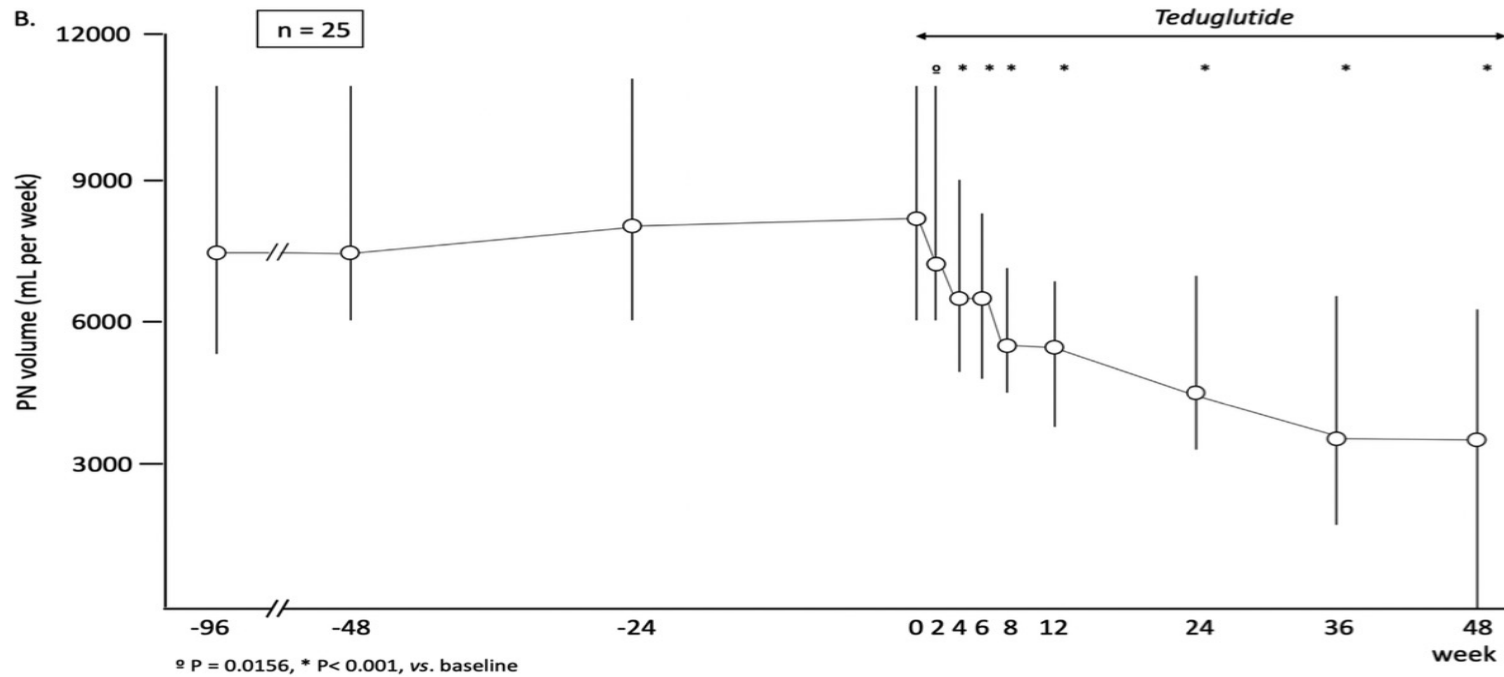
- Causes habituelles de GC + Hirschsprung
- Longueur grêle restante : de 0 à 80 cm, médiane 20 cm
- Présence côlon en continuité 76 %
- VIC + 32 %
- Côlon intact 32 %
- 28 % procédure chirurgicale d'allongement
- Nutrition entérale sur GPE : 16 %

## Etude Carter

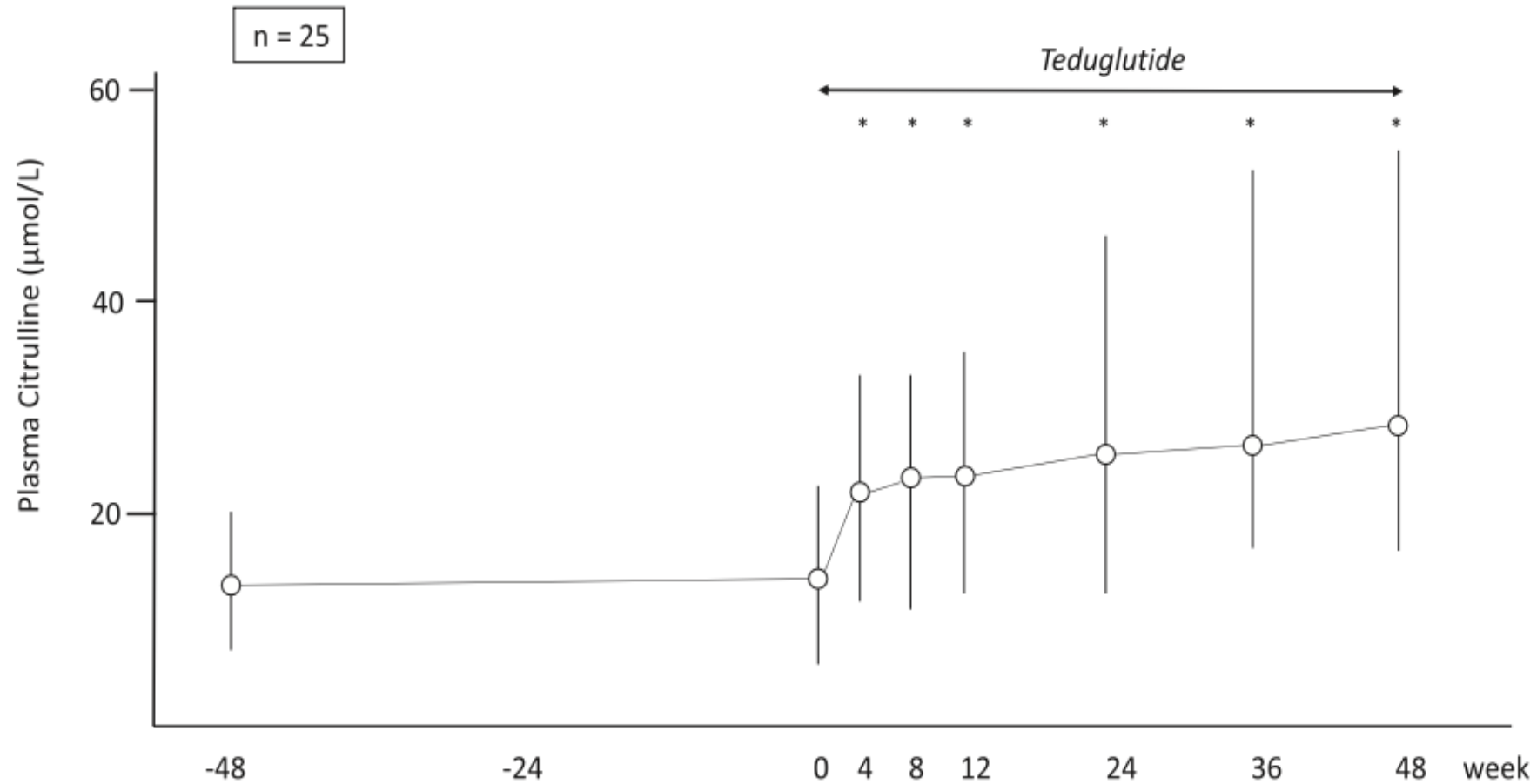
- Causes habituelles de GC + Hirschsprung
- Longueur grêle restante : de 0 à 145 cm, médiane 32 cm
- Présence côlon en continuité 95 %
- VIC + 19 %
- Côlon intact 95 %
- 15 % procédure chirurgicale d'allongement
- Nutrition entérale sur GPE : 76 %



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

# 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   |
| <sup>1</sup> 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.

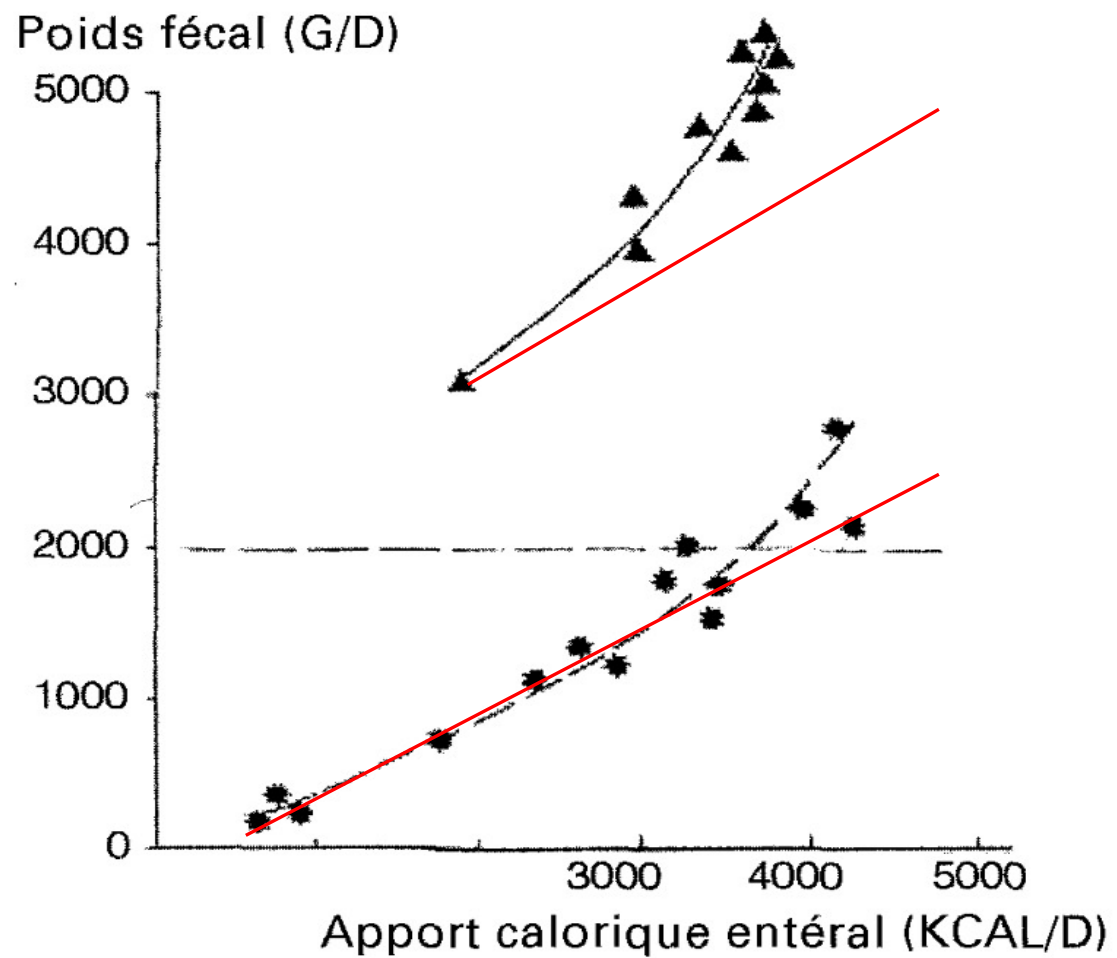
Les dosages sont réalisés sur le mélange des repas, des restes, des selles des 2 jours.  
Ils représentent donc la moyenne journalière sur l'ensemble du bilan.

|                              | 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<br>ALL patients | Baseline/48<br>Still on PN | Baseline/48<br>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)                |
| <b>SBS type I / II / III</b>                 | 6 / 11 / 7          |                         | 4 / 7 / 6                  | 2 / 4 / 2                 |
| Absorption rate                              | 59 % (47-74)        | 73 % (59-80)            | 58/72 %                    | 68/70 %                   |
| Stool weight/kg/24h                          | 35g (21-48)         | 23g (13-40)             | 40g/25g                    | 34g/29 g                  |
| <b>Oral/enteral intake<br/>(kcal/kg/day)</b> | 1450                | 2200                    | 1100/1700<br>39/53         | 2000/3200<br>78/104       |
| <b>PN volume/week</b>                        | 8900 (±3600)        | 3600 (±3300)            | 10100/ 5300                | 6200/ 0                   |
| <b>PN/REE<br/>PN calories/kg/day</b>         | 94 % (74-119)<br>39 | 39 % (0-64)<br>16       | 104 %/ 62 %<br>46/23       | 62 %/ 0<br>24 /0          |
| <b>Infusion/week</b>                         | 6 (4-7)             | 3 (0-4)                 | 6/ 4                       | 4/ 0                      |
| <b>Citrulline</b> 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                        |
| <sup>1</sup> 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